UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

ELIETE FARIAS AZEVEDO

Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão
integrativa da literatura

Ribeirão Preto
2011

ELIETE FARIAS AZEVEDO

Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão integrativa da
literatura

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Área de concentração: Enfermagem Fundamental

Linha de Pesquisa: Fundamentação teórica, metodológica e tecnológica do processo de cuidar em enfermagem.

Orientador: Silvia Helena De Bortoli Cassiani

Ribeirão Preto
2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação de Enfermagem
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

FICHA CATALOGRÁFICA

Azevedo, Eliete Farias

Administração de antibióticos por via subcutânea: uma
revisão integrativa da literatura. Ribeirão Preto, 2011.

153f. : II

Dissertação de mestrado apresentada à Escola de
Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
Área de Concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Silvia Helena De Bortoli Cassiani.

1. Antibióticos. 2. Via subcutânea. 3. Tolerância local.
4. Eficácia terapêutica. 5. Farmacocinética. 6. Cuidados paliativos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

AZEVEDO, Eliete Farias

Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão integrativa da literatura.

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências junto ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

*Aos meus pais **Zacarias e Maria Luíza** por todos os ensinamentos, por me prepararem para a vida com carinho determinação e, sobretudo, por não pouparem esforços e proporcionarem as condições necessárias para que eu me tornasse a pessoa e profissional que sou hoje. Obrigada por sacrificarem os seus sonhos para acreditarem nos meus e serem o meu maior exemplo de amor incondicional, dedicação, honradez, trabalho e persistência. A vocês eu devo mais do que eu sou capaz de agradecer...*

*Aos meus queridos irmãos **Edith, Rubens, Kelly e Junior** pela eterna amizade, por constantemente ensinarem-me a ver a vida sob uma nova perspectiva e pela certeza de sempre poder contar com vocês. Tenho enorme admiração por cada um e agradeço por poder compartilhar emoções e alegrias indispensáveis para renovar as energias nesta caminhada...*

*Às minhas crianças **Ian e Stéfanie**, presentes maiores que preenchem de alegria cada dia. Hoje a minha vida é muito melhor com a presença de vocês...*

*Aos meus cunhados **Sebastião, Tiago, Silvana e Karine**. Vocês foram os irmãos que a vida me concedeu e com quem aprendi a aceitar melhor com as diferenças...*

Agradecimentos

Ao meu Deus, meu Criador, minha força e proteção. Com Sua luz clareou os meus pensamentos, inspirou-me, deu-me forças nos momentos turbulentos, amparou-me nas quedas... Venho louvá-Lo, agradecer-Lhe e oferecer-Lhe humildemente a minha vida...

À Prof^a Dr^a Silvia Helena De Bortoli Cassiani, minha orientadora que com competência e respeito conduziu-me nesta jornada, não medindo esforços. Obrigada por esta grande oportunidade de aprendizado e amadurecimento.

Às Prof^{as} Dr^{as} Ana Maria e Renata Silveira pelas valiosas contribuições no Exame de Qualificação

Ao meu grande amigo Mário, que esteve ao meu lado em todos os momentos durante a trajetória deste trabalho, sempre demonstrando que eu não estava sozinha. Agradeço o seu cuidado, compreensão, apoio e estímulo incansáveis ao longo desta caminhada. Seu companheirismo diminuiu a minha angústia e o meu sofrimento nas situações mais difíceis.

Ao meu amigo de todas as horas: Leandro Augusto, realmente sem você muitas fases deste trabalho seriam mais árduas. Obrigada por me ajudar a encontrar os melhores atalhos...

À todos da Divisão de Enfermagem do HC IV, especialmente à enfermeira Sineide de Paula, que com sua compreensão, me incentivou a iniciar e finalizar mais esta etapa. Agradeço pelas oportunidades de crescimento institucional e pelas propostas dos novos desafios. Espero ter a competência necessária para contribuir sempre...

*À toda a **equipe de enfermagem do HC IV** que de alguma forma se envolveu neste trabalho comigo, quer notando a minha ausência, quer necessitando da minha presença. Agradeço a compreensão, carinho e a torcida de todos: Alessandra Zanei, Ana Lúcia Oliveira, Bianca Sales, Carla, Eliana David, Fátima Vinhas, Iris Rocha, Júlio César, Kátia Miranda, Letícia Miranda, Luciana Oliveira, Mônica Bolzan, Nanci, Rosana Muniz, Rosenice Clemente, Sabrina José, Simone, Valéria Paiva, Vera Belo, Vera Souza, Vilma Monteiro, Zezinho e a todos os que, mesmo não citados aqui, tiveram singelas contribuições: meu agradecimento.*

*Aos **profissionais da equipe multidisciplinar do HC IV**, muito obrigada pela força: Adriana, Cláudia, Maria Fernanda, Paulo de Carvalho, Sandra... pelo ombro amigo.*

*À **direção do HC IV** pelo apoio ao trabalho e compreensão durante a minha ausência.*

*Ao **INCA** pela oportunidade de crescimento e aperfeiçoamento profissional, sem as concessões de liberação parcial este trabalho não seria possível.*

Aos amigos de longe e também aos de perto que ficaram privados da minha atenção, companhia e presença. Percebi que foram tolerantes e solidários comigo, compreendendo e respeitando os meus momentos necessários de recolhimento: Christiane Vasques, Giovana Simino, Karina Meira e Mônica Benarroz.

Às amigas Livia Garbin e Bernadete pelas grandes contribuições, sugestões e dicas durante este trabalho.

Aos não citados, mas que de alguma forma contribuíram para a concretização deste sonho.

Compartilho o mérito desta vitória com todos vocês.

RESUMO

Azevedo, E.F. **Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão integrativa da literatura**. 2011. 153 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

A administração de medicamentos por via subcutânea é considerada segura, de manuseio simples e descrita como alternativa às vias intravenosa e intramuscular em pacientes em cuidados paliativos (CP) com difícil acesso venoso. A escassez de estudos e a pouca divulgação dessa via parenteral para administração de antibióticos restringem o seu uso. Portanto, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, com objetivo de identificar e analisar as evidências disponíveis na literatura científica sobre o uso de antibióticos por via subcutânea em pacientes com difícil acesso venoso em CP quanto à tolerância local e à eficácia terapêutica, utilizando-se como referencial teórico a Prática Baseada em Evidências. Para a busca e seleção dos estudos, foram utilizadas 5 bases de dados: LILACS, CINAHL, PUBMED, EMBASE e Biblioteca Cochrane. A amostra foi de 17 estudos, sendo 4 com nível de evidência forte (nível II), 5 com nível de evidência moderada (nível III) e 8 com nível de evidência fraca (nível V e VI). Foram encontrados 10 antibióticos: Ertapenem, Ceftriaxona, Cefepime, Teicoplanina, Ampicilina, Tobramicina, Amicacina, Netilmicina, Gentamicina e Sisomicina, sendo Ceftriaxona o antibiótico mais estudado. A eficácia terapêutica foi satisfatória por via subcutânea a partir dos parâmetros farmacocinéticos, quando comparados às vias intravenosa e intramuscular, variando de um estudo para o outro de acordo com características da população estudada, dose e concentração do antibiótico. A confirmação da eficácia terapêutica por parâmetros clínicos foi avaliada em 1 estudo sobre Ceftriaxona com melhora dos sintomas clínicos dos pacientes. Sobre a tolerância local, constatou-se que, quanto maior a diluição do antibiótico, melhor a tolerância. Exceto a Tobramicina, todos os Aminoglicosídeos foram associados a lesões graves com evolução para necrose tecidual. A baixa tolerância reforça a restrição de uso apenas para essa classe de antibióticos. Para Ampicilina e Ertapenem não se observou intolerância local. Com Teicoplanina, a tolerância local foi boa: apenas 1 relato de dor e eritema quando se utilizou água para injeção como diluente. Com Cefepime, foram observados 2 casos de edema leve com eritema seguido de mínima dor, e 1 caso de prurido local. Para Ceftriaxona com 2 g associado a lidocaína a 1% observou-se dor e necrose tecidual; com 0,5 g não se observou intolerância alguma, e com 1 g observou-se boa tolerância, porém, em todos os casos com placebo salino ou hialuronidase prévios houve queixa de dor. As previsões de eficácia terapêutica e a boa tolerância constatadas para os antibióticos por via subcutânea sugerem uma possibilidade a ser considerada quando se deseja uma via de administração parenteral alternativa. Entretanto, recomenda-se cautela e avaliação criteriosa devido à lacuna existente sobre o uso de antibióticos por via subcutânea em pacientes em CP e suas necessidades e condições específicas. Embora os dados evidenciados fortaleçam o corpo de conhecimento de enfermagem na tomada de decisão para a implementação da assistência, faz-se necessária a realização de mais estudos com nível de evidência forte e de boa qualidade metodológica que comprovem ou refutem a efetividade desses antibióticos por via subcutânea para os pacientes em CP.

Palavras-chave: antibióticos, via subcutânea, tolerância local, eficácia terapêutica, farmacocinética, cuidados paliativos

ABSTRACT

Azevedo, E.F. **Administration of antibiotics by subcutaneous injection: integrative literature review.** 2011. 153 f. Master's Thesis – University of São Paulo at Ribeirão Preto, College of Nursing, Ribeirão Preto, 2011.

The administration of medication by subcutaneous route is considered safe, simple to handle and described as an alternative to intravenous and intramuscular routes in patients in palliative care (PC) with difficult venous access. The lack of studies and the little disclosure of this parenteral route to administer antibiotics restrict its use. Therefore, this integrative literature review aimed to identify and analyze the evidences available in scientific literature on the use of antibiotics by subcutaneous route in patients with difficult venous access in PC regarding the local tolerance and therapeutic efficacy, using as theoretical framework Evidence-Based Practice. The following five databases were used in the search and selection of studies: LILACS, CINAHL, PUBMED, EMBASE and Cochrane Library. The sample consisted of 17 studies, 4 with strong level of evidence (level II), 5 with moderate level of evidence (level III) and 8 with low level of evidence (level V and VI). Ten antibiotics were found: Ertapenem, Ceftriaxone, Cefepime, Teicoplanin, Ampicillin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin, Sisomicin and Gentamicin. The antibiotic Ceftriaxone was studied the most. The therapeutic efficacy was satisfactory via subcutaneous route, according to the pharmacokinetic parameters when compared to intravenous and intramuscular routes, varying from study to study according to characteristics of the studied population, dose and concentration of the antibiotics. Confirmation of the therapeutic efficacy by clinical parameters was evaluated in one study about Ceftriaxone with improvement of clinical symptoms of patients and cure of the infection. With regard to local tolerance, it was found that the higher the dilution of the antibiotic, the better the tolerance. Except for Tobramycin, all aminoglycosides have been associated with severe injury progressing to tissue necrosis. The low tolerance reinforces the restriction of use only to this class of antibiotics. No local intolerance was observed for Ampicillin and Ertapenem. Teicoplanin showed good local tolerance: there was only one report of pain and erythema when using water as diluent for injection. With Cefepime, the following was observed: 2 cases of mild edema with erythema followed by minimal pain, and 1 case of local itching. For Ceftriaxone 2 g associated with Lidocaine 1%, pain and tissue necrosis was observed, with 0.5 g no intolerance was observed, and with 1 g there was good tolerance, however, in all cases with previous saline placebo or Hyaluronidase there was complaint of pain. Predictions of therapeutic efficacy and good tolerability observed for antibiotics with subcutaneous route suggest a possibility to be considered when there is need of an alternative parenteral route for administration. However, there is for caution and careful evaluation as there is a gap on the use of antibiotics via subcutaneous route in PC and their specific needs and conditions. Although the evidenced data strengthen the body of knowledge for nursing in decision making for the implementation of care, there is need of further studies with strong level of evidence and good methodological quality that can prove or refute the effectiveness of these antibiotics through subcutaneous route to patients in PC.

Keywords: antibiotics, subcutaneous route, local tolerance, therapeutic efficacy, pharmacokinetic, palliative care

RESUMEN

Azevedo, E.F. **La administración de antibióticos por vía subcutánea: una revisión integradora de la literatura.** 2011. 153 f. Disertación (Maestría) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

La administración de medicaciones por vía subcutánea es considerada segura, de manipulación simple y se describe como una alternativa a las vías intravenosa e intramuscular en los pacientes en cuidados paliativos (CP) con acceso venoso difícil. La escasez de estudios y la falta de divulgación de esta vía parenteral para administración de antibióticos restringen su uso. Así, esta revisión integradora de la literatura fue realizada con el objetivo de identificar y analizar las evidencias disponibles en la literatura científica sobre el uso de antibióticos por vía subcutánea en pacientes con acceso venoso difícil en CP cuanto a la tolerancia local y la eficacia terapéutica, utilizando como referencial teórico la Práctica Basada en Evidencias. Se utilizaron cinco bases de datos para la búsqueda y selección de los estudios: LILACS, CINAHL, PUBMED, EMBASE y Biblioteca Cochrane. La muestra constó de 17 estudios, cuatro con nivel de evidencia fuerte (nivel II), 5 con moderado nivel de evidencia (nivel III) y 8 con bajo nivel de evidencia (nivel V y VI). Se encontraron diez antibióticos: Ertapenem, Ceftriaxona, Cefepime, Teicoplanina, Ampicilina, Tobramicina, Amikacina, Netilmicina, Sisomicina y Gentamicina, Ceftriaxona fue el antibiótico más estudiado. La eficacia terapéutica fue satisfactoria por vía subcutánea a partir de los parámetros farmacocinéticos en comparación con las vías intravenosa e intramuscular, que variaron de estudio a estudio de acuerdo a las características de la población estudiada, la dosis y la concentración del antibiótico. La confirmación de la eficacia terapéutica por los parámetros clínicos se evaluó en un estudio acerca de la Ceftriaxona con mejora de los síntomas clínicos de los pacientes y la cura de la infección. Acerca de la tolerancia local, se encontró que cuanto mayor la dilución de los antibióticos, mejor la tolerancia. Con excepción de la Tobramicina, todos los Aminoglucosidos se han asociado con lesiones graves que evolucionaron a necrosis de los tejidos. La baja tolerancia refuerza la restricción de uso exclusivo para esta clase de antibióticos. Para Ampicilina y Ertapenem no hubo intolerancia local. Con la Teicoplanina la tolerancia local fue buena: sólo un informe del dolor y eritema con el uso de agua para inyección como diluyente. Con Cefepime, se observaron dos casos de edema leve con eritema seguido de dolor mínimo, y un caso de prurito local. Para Ceftriaxona con 2 g asociada a la lidocaína al 1% se observó dolor y necrosis de los tejidos, con 0,5 g no se observó ninguna intolerancia y con 1 g hubo buena tolerancia, pero en todos los casos con una solución salina como placebo o hialuronidasa previos hubo queja de dolor. Las predicciones de la eficacia terapéutica y la buena tolerabilidad observadas para los antibióticos por vía subcutánea sugieren una posibilidad a ser considerada cuando se necesita una vía alternativa de administración parenteral. Sin embargo, se recomienda precaución y evaluación cuidadosa debido a la brecha existente acerca del uso de antibióticos por vía subcutánea en el CP y sus necesidades y condiciones específicas. A pesar de los datos destacados fortalecer el cuerpo de conocimientos de enfermería en la toma de decisiones para la ejecución de la atención, es necesario realizar más estudios con fuerte nivel de evidencia y de buena calidad metodológica que prueben o refuten la efectividad de los antibióticos por vía subcutánea a los pacientes en CP.

Palabras claves: antibióticos, vía subcutánea, tolerancia local, eficacia terapéutica, farmacocinética, cuidados paliativos

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Descrição da estratégia PICO para elaboração da pergunta de pesquisa. Ribeirão Preto, 2011	52
Quadro 2	Descritores controlados e não controlados empregados nas buscas de acordo com a base de dados LILACS. Ribeirão Preto, 2011	55
Quadro 3	Descritores controlados e não controlados empregados nas buscas de acordo com a base de dados CINAHL. Ribeirão Preto, 2011	55
Quadro 4	Descritores controlados e não controlados empregados nas buscas de acordo com a base de dados PUBMED. Ribeirão Preto, 2011	56
Quadro 5	Descritores controlados e não controlados empregados nas buscas de acordo com a base de dados EMBASE. Ribeirão Preto, 2011	56
Quadro 6	Descritores não controlados empregados nas buscas de acordo com a base de dados COCHRANE. Ribeirão Preto, 2011	57
Quadro 7	Estratégia de busca utilizada com os descritores controlados e não controlados na base de dados PUBMED. Ribeirão Preto, 2011	59
Quadro 8	Estratégia de busca utilizada com os descritores controlados e não controlados na base de dados LILACS. Ribeirão Preto, 2011	62
Quadro 9	Estratégia de busca utilizada com os descritores controlados e não controlados na base de dados EMBASE. Ribeirão Preto, 2011	63
Quadro 10	Estratégia de busca utilizada com os descritores controlados e não controlados na base de dados CINAHL. Ribeirão Preto, 2011	65
Quadro 11	Estratégia de busca utilizada com os descritores não controlados na base de dados Cochrane. Ribeirão Preto, 2011...	66
Quadro 12	Sistema de classificação dos níveis hierárquicos de evidências (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011)	69
Quadro 13	Publicações agrupadas quanto a: número do estudo, base de dados, ano de publicação, país de origem, idioma no qual foi publicado, periódico, título e autoria. Ribeirão Preto, 2011	72

Quadro 14	Síntese do estudo 2 com delineamento experimental (ECRC).....	76
Quadro 15	Síntese do estudo 5 com delineamento experimental (ECRC).....	77
Quadro 16	Síntese do estudo 6 com delineamento experimental (ECRC).....	78
Quadro 17	Síntese do estudo 12 com delineamento experimental (ECRC)...	78
Quadro 18	Síntese do estudo 1 com delineamento quase experimental.....	79
Quadro 19	Síntese do estudo 4 com delineamento quase experimental.....	80
Quadro 20	Síntese do estudo 7 com delineamento quase experimental.....	81
Quadro 21	Síntese do estudo 9 com delineamento quase experimental.....	82
Quadro 22	Síntese do estudo 17 com delineamento quase experimental.....	82
Quadro 23	Síntese do estudo 17 com delineamento quase experimental.....	83
Quadro 24	Síntese do estudo 8, relato de experiência	84
Quadro 25	Síntese do estudo 10, relato de experiência	84
Quadro 26	Síntese do estudo 11, relato de experiência	85
Quadro 27	Síntese do estudo 13, relato de experiência	85
Quadro 28	Síntese do estudo 14, relato de experiência	86
Quadro 29	Síntese do estudo 15, relato de experiência	86
Quadro 30	Síntese do estudo 16, relato de experiência	86
Quadro 31	Agrupamento dos estudos incluídos nesta revisão integrativa de acordo com o ano, o título, o delineamento de pesquisa, o nível de evidências, o escore de Jadad e a categoria temática. Ribeirão Preto, 2011	88
Quadro 32	Classificação da qualidade dos ECRCs de acordo com a Escala de Jadad et al. (1996). Ribeirão Preto, 2011.....	89
Quadro 33	Apresentação dos antibióticos de acordo com a classe e o número do estudo que os abordam. Ribeirão Preto, 2011.....	90

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Variação da concentração do medicamento na corrente sanguínea conforme o tempo e a via de administração 23
- Figura 2 Curva de concentração por tempo de um fármaco administrado em dose única VO mostrando a exposição sistêmica máxima ($C_{máx}$) e o tempo para sua ocorrência ($t_{máx}$). A área sob a curva (AUC) representa a exposição sistêmica total do fármaco. Ribeirão Preto, 2011..... 24
- Figura 3 Amostragem da presente revisão integrativa. Ribeirão Preto, 2011.... 67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área sob a curva
CP	Cuidados paliativos
EA	Eventos adversos
EBE	Enfermagem Baseada em Evidências
ECRC	Ensaio clínico randomizado controlado
HC IV	Hospital do Câncer IV
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITR	Infecção de trato urinário
IV	Intravenoso (a)
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MIC	Concentração inibitória mínima
MTC	Concentração de tolerância máxima
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
RAM	Reações adversas à medicamentos
SC	Subcutâneo (a)
TLT	Toxicidade limitante de tratamento
USP	Universidade de São Paulo
VO	Via oral

SUMÁRIO

Página

1 - INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Justificativa para escolha do tema	16
1.2 Breve histórico sobre o uso da via subcutânea	18
1.3 Os cuidados paliativos e a via subcutânea.....	19
1.4 Aspectos fisiológicos do tecido subcutâneo e parâmetros farmacocinéticos	22
1.5 O uso da via subcutânea e suas implicações.....	25
1.6 Medicamentos administrados por via subcutânea.....	29
1.7 Administração de antibióticos por via subcutânea.....	29
2 - REFERENCIAL TEÓRICO E METODOLÓGICO	38
2.1 A prática baseada em evidências.....	39
2.2 Revisão integrativa da literatura	44
3 - OBJETIVOS.....	49
3.1 Objetivo geral	50
3.2 Objetivos específicos	50
4 - MÉTODO	51
4.1 Questão norteadora da revisão integrativa.....	52
4.2 Procedimentos adotados para a busca e seleção dos artigos	53
4.3 Extração dos dados dos estudos primários.....	68
4.4 Avaliação dos estudos selecionados.....	69
5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	71
5.1 Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa.....	75
5.2 Apresentação do agrupamento dos estudos de acordo com a avaliação metodológica, nível de evidência e categoria temática	87
5.3 Eficácia terapêutica dos antibióticos por via subcutânea	91
5.4 Tolerância local	111
6 - CONCLUSÕES.....	126
REFERÊNCIAS.....	135
APÊNDICE.....	147
ANEXOS	150

1 - INTRODUÇÃO

1.1 Justificativa para escolha do tema

A área de Oncologia tornou-se objeto de meu interesse já à época da graduação em enfermagem quando, no ano de 2002 tive a oportunidade de estagiar na clínica pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP). Em março de 2003 ingressei, após aprovação em concurso público, como enfermeira residente no Programa de Residência em Enfermagem em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Rio de Janeiro. Durante o primeiro ano do programa, os estágios contemplavam setores de oncologia clínica, cirúrgica e cuidados paliativos. Assim, adquiri conhecimentos sobre as neoplasias malignas segundo cada sistema acometido, de forma geral e específica.

No segundo ano, desejei aprofundar conhecimentos na parte cirúrgica do tratamento oncológico, optando pela área de Enfermagem em Oncologia Cirúrgica. Durante esse período, passei pelas enfermarias cirúrgicas de Abdome, Cabeça e Pescoço, Centro de Terapia Intensiva Adulto (CTI), Ambulatórios de Cateter Adulto e Pediátrico e pelos Ambulatórios de Curativo da Cirurgia de Abdome e de Cabeça e Pescoço.

Em todos esses cenários, era frequente o contato com pacientes portadores de neoplasias malignas em fase avançada, para os quais já haviam sido esgotadas todas as possibilidades de cura. Alguns deles nem mesmo podiam ser submetidos a qualquer tipo de tratamento, tão grave era o estágio da doença. Para esses pacientes, a Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê uma modalidade de assistência voltada ao alívio de sintomas e à qualidade de vida do indivíduo e de seus familiares, denominada Cuidados Paliativos (CP) (WHO, 2002). Foi então que identifiquei com o modelo proposto para essa clientela e passei a estudar mais a fundo suas particularidades dentro da oncologia.

Na ocasião, tive a oportunidade de aprender e treinar habilidades em alguns procedimentos específicos para os pacientes sob CP, como o uso da via subcutânea (SC) tanto para a administração de medicamentos quanto para a infusão de hidratação. Isso despertou meu interesse para tal prática, já que durante o ensino de graduação o conhecimento corrente preconiza o uso da via SC para um pequeno

volume de líquidos e prevê a administração de um número limitado de medicamentos.

Após o término da Residência, no ano de 2005, assumi o cargo de Enfermeira Assistencial na Internação Hospitalar do Hospital do Câncer IV (HC IV) – Unidade de Cuidados Paliativos do INCA, para onde são encaminhados os pacientes com câncer avançado, sem possibilidade de cura. Geralmente, esses pacientes apresentam condições decorrentes da doença e do tratamento antineoplásico agressivos que impossibilitam a manutenção adequada dos níveis de nutrição e hidratação, necessitando, portanto, de vias alternativas para suporte clínico.

Apesar de haver diretrizes quanto à utilização da via SC, percebi dificuldades quanto ao uso dessa via para administração de medicamentos necessários ao controle de sintomas dos pacientes, porém, ainda não previstos para o uso na prática clínica. Imergi no tema e colaborei na elaboração de um protocolo institucional contendo informações a respeito do procedimento técnico e de medicamentos com suas compatibilidades, intitulado “Terapia subcutânea em pacientes com câncer avançado”, publicado em 2009 pelo INCA. Na ocasião, assumi também a coordenação do curso de atualização para o nível médio intitulado “Hipodermóclise” e percebi novas demandas com relação ao uso de medicamentos através dessa via de administração parenteral, situações essas não contempladas no protocolo institucional, como, por exemplo, o uso dos antibióticos.

Consciente de que o conhecimento científico é essencial para uma assistência de qualidade ao paciente, propus o presente estudo com a finalidade de investigar as melhores evidências científicas sobre o uso de antibióticos por via SC em pacientes com difícil acesso venoso em CP a fim de oferecer subsídios para a equipe de saúde, em especial para a enfermagem, sobre a temática.

Espera-se que os resultados deste estudo contribuam para que as decisões do enfermeiro sejam pautadas nos conceitos da Prática Baseada em Evidências (PBE) quando for decidido junto com a equipe de saúde pela escolha da via SC para administração de antibióticos, melhorando a qualidade da assistência prestada ao paciente, estimulando o aperfeiçoamento contínuo e incentivando a condução de pesquisas por esses profissionais.

1.2 Breve histórico sobre o uso da via subcutânea

A utilização da via SC para a infusão de líquidos em grande volume consiste em uma prática conhecida há mais de 100 anos e foi descrita com êxito durante a epidemia de cólera que assolou a Europa no século XIX. A hipodermóclise, termo utilizado para descrever tal prática, foi um sucesso na experiência de tratamento aos doentes naquela ocasião (DALL' OLIO, 2009). Em 1895, a mesma prática foi empregada na epidemia de cólera na Índia, com efeitos benéficos aos doentes (SLESACK et al., 2003).

Lopez e Reyes-Ortiz (2010) relatam que, em 1903, a hipodermóclise foi amplamente utilizada em ambiente hospitalar para tratar pacientes desidratados e citam um relatório escrito em 1921 defendendo os seus benefícios e a possibilidade de evitar as dificuldades, o incômodo e a impraticabilidade da técnica de perfusão IV e de outras técnicas alternativas.

Os termos hipodermóclise ou hidratação subcutânea são citados referindo-se sempre 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 (SCALES, 2011; SPANDORFER, 2011).

Gaisford e Evans¹ (1949 apud YAP; TAN; KOO, 2001, p.526-9) descrevem a via SC como a alternativa para utilização em crianças no intuito de minimizar o desconforto da punção venosa.

Apesar de seu uso inicial bem sucedido na primeira metade do século XIX, a técnica caiu em descrédito devido a relatos, por volta de 1950, de complicações graves relacionadas a sobrecarga hídrica e choque circulatório ocorridos após infusão SC de grandes volumes de soluções sem eletrólitos - provocando uma migração de eletrólitos para o local da hipodermóclise (BARUA; BHOWMICK, 2005).

Um dos relatos mais conhecidos envolveu uma criança de 13 meses de idade, internada com desidratação, que recebeu líquidos por via SC, utilizando uma

¹ GAISFORD, W.; EVANS, D.G. Hyaluronidase in paediatric therapy. **Lancet**, v. 17, n. 2, p. 505–507, 1949.

mistura de três partes de solução de glicose a 5% para duas partes de água destilada. Poucas horas depois, a criança desenvolveu hiponatremia grave, convulsões e morte subsequente (LOPEZ; REYES-ORTIZ, 2010).

A prática da hipodermóclise foi, então, suspensa após divulgação e notificação de outros relatos desastrosos decorrentes de infusões aplicadas não necessariamente no tecido SC, mas que alcançaram também o tecido muscular. Outro fator que contribuiu para o desuso dessa técnica foi a facilidade de aplicação de infusões pela via IV e a descrição, por estudiosos, das complicações desencadeadas e relacionadas a ela (BARUA; BHOWMICK, 2005; SLESAK et al., 2003).

Lopez e Reyes-Ortiz (2010) consideram, a partir da análise dos relatos de complicações, que o problema não era a hipodermóclise em si, mas seu uso inadequado com soluções hipotônicas ou hipertônicas e em casos de desidratação grave.

Por volta de 1980, o uso da via SC para a administração de medicamentos e infusões retornou à prática clínica, através de estudos publicados, orientando seu uso para os pacientes em CP e idosos. Foi dada ênfase às questões técnicas relacionadas à restrição de volumes, medicamentos, tempo de infusão e aos cuidados de enfermagem, além de criteriosa descrição de suas vantagens, desvantagens, indicações, contraindicações e limitações (LOPEZ; REYES-ORTIZ, 2010; NOBLE-ADAMS, 1995; SASSON; SCHVARTZMAN, 2001).

Desde então, esta prática vem sendo estudada e utilizada pela geriatria e pela oncologia paliativa, principalmente pelas características de fragilidade capilar de seus pacientes (PALACIOS, 2009). Apesar de suas múltiplas vantagens, a via SC ainda permanece subutilizada pelos profissionais, principalmente médicos e enfermeiros.

1.3 Os cuidados paliativos e a via subcutânea

O câncer é uma das doenças crônicas que vem se destacando por seu crescimento acelerado em todos os continentes ao redor do mundo e por ter sido a segunda causa de morte em 2008, com 7,6 milhões de casos. As estimativas da

OMS apontam para a ocorrência de 12 milhões de mortes por câncer até 2030 (WHO, 2011). No Brasil, as estimativas válidas para 2011 prevêem a ocorrência de 489.270 novos casos de câncer (BRASIL, 2009a), configurando um cenário digno de continuidade de investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para os diferentes níveis de atuação em oncologia.

Apesar da alta mortalidade, o diagnóstico de doença oncológica precoce aumenta as chances de cura, porém, infelizmente, muitos indivíduos o recebem com a doença em estágio avançado, quando o tratamento curativo não é mais possível (WHO, 2002). Segundo a OMS, para todos os pacientes e seus familiares, diante de doenças graves, progressivas e que ameaçam a continuidade da vida, está preconizada a abordagem através dos CP, em que o foco deixa de ser a doença e passa a englobar o alívio do sofrimento, o controle efetivo de sintomas desagradáveis e a minimização dos eventos adversos ou das complicações de procedimentos médicos. Esse modelo de assistência à saúde requer identificação precoce, avaliação e tratamento impecável da dor e outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual (WHO, 2002).

Discute-se aqui que, historicamente, os CP tem sido associados aos cuidados em fim de vida, entretanto, muitos aspectos dos CP também são aplicáveis ao início do curso da doença em conjunto com o tratamento antineoplásico. Brant (2010) argumenta que a necessidade de alívio dos sintomas através da trajetória da doença desde os estágios iniciais, passando pelo tratamento curativo, pelos cuidados paliativos e cuidados em fim de vida, são estratégias que, se empregadas precocemente, melhoram a qualidade de vida dos pacientes através do controle dos sintomas.

Esses muitos sintomas físicos e psicossociais desagradáveis, relacionados tanto à doença e procedimentos diagnósticos quanto às terapias empregadas, compreendem exacerbações agudas com progressão na medida em que a doença também progride. Dessa forma, impõe ao paciente limitações gradativas que se apresentam em graus diferentes de intensidade e oscilação, associadas a uma grande variabilidade individual.

Dentre os sintomas mais frequentes em CP destacam-se anorexia, ansiedade, caquexia, alterações cognitivas, constipação, *delirium*, depressão, diarreia, dispnéia, fadiga, linfedema, mucosite, náuseas e vômitos, dor, hipersecreção de vias aéreas, distúrbios do sono, xerostomia, dentre outros. Já

estão documentadas na literatura científica, de forma ampla, as medidas farmacológicas e não farmacológicas previstas para o controle efetivo de cada um deles (BRANT, 2010; PIMENTA, 2006).

A via de administração para a terapêutica farmacológica em CP foi discutida por Ripamonti, Zecca e De Conno (1998) em uma revisão da literatura na qual consideraram as indicações, as limitações e os principais aspectos da relação farmacocinética e farmacodinâmica. Eles concluíram que a via de escolha para a administração de opióides foi a via oral (VO), e argumentaram que em algumas situações clínicas de indisponibilidade dessa via de administração, as vias alternativas sublingual, retal, subcutânea, intravenosa e espinhal deveriam ser avaliadas.

Na adequação da melhor via de administração da terapêutica medicamentosa, em concordância com Cardoso (2009), o objetivo do conforto deve prevalecer, com prioridade para as vias menos invasivas e menos dolorosas. Tem-se na VO a forma menos invasiva, mais confortável, de maior aceitabilidade, de menores riscos para esse procedimento, e considerada a via de escolha em CP.

A VO foi preferível a qualquer outra via de administração de medicamentos para os opióides também no estudo publicado por Radbruch et al. (2010). No entanto, encontrou-se argumentação de que a biodisponibilidade dos opióides é menor por VO, sendo necessária uma via parenteral.

Além de fatores farmacológicos do medicamento, muitos pacientes em CP sofrem com sintomas severos que se apresentam ao mesmo tempo. Em adição, a presença de tumores invasivos, de procedimentos cirúrgicos que alteram o trajeto da VO, o comprometimento dos reflexos de deglutição e alterações no nível de consciência são situações nas quais a utilização da VO torna-se um risco.

Num contexto geral, em que se pese apenas a necessidade de uma via de administração parenteral para os medicamentos, é razoável escolher a via IV, não só pelo conhecimento de suas potencialidades, mas também pela praticidade e aceitabilidade de forma geral pelo paciente, pela família e pela equipe de saúde.

Entretanto, as condições de hidratação e nutrição alteradas pela inapetência, o desinteresse pelos alimentos, a baixa ingestão alimentar e hídrica, a perda ponderal, a depleção do tecido magro e adiposo e, conseqüentemente, a caquexia, afetam negativamente as condições de rede venosa. Em estudo publicado por Duval

et al. (2010), a prevalência da síndrome de caquexia em pacientes oncológicos em CP atendidos na modalidade de atenção domiciliar foi de 46%.

Volta-se, então, à reflexão para as reais condições dos pacientes em CP, cuja doença de base já foi alvo de tratamentos agressivos através de quimioterapia e radioterapia, e tem-se que as condições de acesso venoso para continuidade do tratamento oncológico em CP apresentam-se comumente frágeis e difíceis (AZEVEDO; BARBOSA, 2009).

Diante desse quadro de alterações das condições da rede venosa e do difícil acesso periférico, a via de administração parenteral SC torna-se a opção de primeira escolha a fim de viabilizar a terapêutica medicamentosa e a manutenção de níveis adequados de hidratação, caso se faça necessário. Além disso, a via SC é a recomendação da OMS para o tratamento de dor no câncer desde 1986 (WHO, 1986).

Entende-se que a opção por utilizar essa via de administração parenteral deve ser pautada no conhecimento dos aspectos fisiológicos da pele e do tecido SC, bem como dos aspectos farmacocinéticos dos medicamentos a fim de ampliar o entendimento e tirar o máximo de proveito dessa via em prol do paciente.

1.4 Aspectos fisiológicos do tecido subcutâneo e parâmetros farmacocinéticos

Por ser uma membrana de revestimento de toda a superfície corporal, a pele tem a capacidade para manter a integridade do corpo, protegê-lo contra as agressões externas, absorver e excretar líquidos, regular a temperatura corporal, absorver a radiação ultravioleta e metabolizar vitaminas (como a vitamina D, por exemplo). Nela estão contidas a epiderme, a derme e a hipoderme (ou tecido SC), sendo a hipoderme (ou tecido SC) a camada mais profunda da pele, constituída de densas conexões e tecido adiposo, abrigando os principais vasos sanguíneos linfáticos, as glândulas e os nervos (AZULAY, 2011).

A principal função do tecido SC é o depósito nutritivo de reserva energética, que funciona como isolante térmico e protetor mecânico do organismo às pressões e traumatismos externos. Seu efeito de enchimento facilita a mobilidade da pele sobre as estruturas subjacentes e sua distribuição corporal depende dos fatores: idade, hereditariedade e gênero (AZULAY, 2011; MAKLEBUST; SIEGGREEN, 2000).

Além desses componentes estruturais, o tecido SC também é dotado de capilares sanguíneos, o que lhe confere a viabilidade de receber fluidos e medicamentos. Assim, prevê a absorção rápida dos fármacos, uma vez que esses serão absorvidos e transferidos do espaço SC para a circulação pelos mecanismos de difusão e perfusão, necessitando ultrapassar apenas as células endoteliais (GOLAN et al., 2009). Quando essa transferência de líquidos ocorre em uma velocidade de 1ml por minuto, a absorção ocorre sem edema importante (BRASIL, 2009b; WALSH, 2005).

A absorção pela via SC possibilita uma concentração sanguínea ou sérica estável do medicamento e impede picos plasmáticos que determinam o possível aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis. Se for usada uma infusão contínua, o perfil de absorção mais lento evita que a concentração plasmática caia a níveis insuficientes para o ressurgimento de sintomas indesejáveis (GOLAN et al., 2009).

Da Poian e Caraceni (1991) afirmam que a vascularização do tecido SC abriga em torno de 6% do débito cardíaco e permite uma taxa de absorção muito similar à da administração intramuscular (IM) dos medicamentos, atingindo concentrações séricas menores, mas com tempo de ação prolongado e superior às vias IV e IM, conforme Figura 1.

Fonte: LÜLLMANN, H.; MOHR, K. **Farmacologia Texto e Atlas**. 4 ed. Editora Artmed. Porto Alegre, 2004. p 46-47.

Figura 1 - Variação da concentração do medicamento na corrente sanguínea conforme o tempo e a via de administração.

Essa via também pode ser depositária de formas farmacêuticas que liberam pequenas e constantes quantidades de fármaco durante certo período de tempo (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

As características farmacológicas que permitem a avaliação de eficácia terapêutica na administração dos medicamentos através da via SC devem contemplar as respostas produzidas pelos fármacos que agem local ou sistemicamente. Essas respostas estão relacionadas a dois fatores: quantidade de fármaco que entra no organismo e tempo que permanece nele (TOLZER; ROWLAND, 2009).

Rang, Dale e Ritter (2008) esclarecem que a farmacocinética e a farmacodinâmica desempenham um papel fundamental no entendimento da relação entre a administração de um fármaco, a evolução temporal de sua distribuição e a magnitude da concentração, ou seja, o caminho que o fármaco percorre dentro do organismo desde a sua absorção até a eliminação ou excreção, bem como os efeitos fisiológicos, seus mecanismos de ação e a relação entre concentração e efeito.

Esses parâmetros farmacocinéticos que determinam a eficácia terapêutica de um medicamento incluem a maior concentração alcançada na corrente sanguínea ($C_{\text{máx}}$), o intervalo de tempo para que se alcance essa concentração máxima ($t_{\text{máx}}$) e a área sob a curva (AUC). Esta última é uma medida de exposição total do fármaco e o que melhor traduz seu perfil de concentração no sangue ao longo do tempo, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Curva de concentração por tempo de um fármaco administrado em dose única VO mostrando a exposição sistêmica máxima ($C_{\text{máx}}$) e o tempo para sua ocorrência ($t_{\text{máx}}$). A área sob a curva (AUC) representa a exposição sistêmica total do fármaco. Ribeirão Preto, 2011.

1.5 O uso da via subcutânea e suas implicações

O uso da via SC tem sido discutido como uma prática segura, sem graves complicações, de manuseio e manutenção simples quando são observados os procedimentos técnicos e as compatibilidades entre as soluções (GIRONDI; WATERKEMPER, 2005). A administração de medicamentos por essa via foi estudada por diversos autores, como Negro et al. (2007) e Tanguy-Goarin e Cogulet (2010), com resultados satisfatórios de tolerância e possibilidade de administração de medicamentos simultaneamente. Nesses estudos, a via SC alcançou níveis séricos semelhantes aos obtidos por via IV.

Considerando ainda aspectos de boa tolerância, Sasson e Schwartzman (2001) e Lybarger (2009) afirmaram que a via SC provoca um desconforto mínimo ao paciente e baixo risco de complicação local. Esse fator vantajoso, associado ao menor grau de limitação pelas opções diferenciadas dos sítios de punção (preferencialmente distante de articulações), além da baixa incidência de infecção, falam em favor de uma maior aceitabilidade dessa prática pelo paciente, sua família e a equipe de saúde.

Nos estudos de Harb et al. (2010) e Lybarger (2009) foram discutidas outras vantagens, como a possibilidade de interrupção infusão SC a qualquer momento sem o risco de complicações como, por exemplo, formação de coágulos, trombose de vaso ou tromboflebites.

Spandorfer (2011), dentre outros, argumenta que a via SC, por sua efetividade, segurança e facilidade de manejo em ambiente domiciliar, possibilita a alta precoce do paciente. Associam-se a isso o custo reduzido para a instalação e manutenção da via SC, em comparação com a via IV, já que os materiais necessários são relativamente pouco onerosos quando comparados a outros tipos de punções e exige-se menos horas de supervisão técnica da equipe de enfermagem (SPANDORFER, 2011; WALSH, 2005).

Diferente dos dispositivos empregados para a punção IV, que precisam ser substituídos em novas punções, em média a cada 3 dias, a cânula de teflon em estudo de Sasson e Schwartzman (2001) permaneceu no local da punção por tempo médio de 11,9 dias e o microfusor (escalpe) por 5,3 dias. Discute-se que o dispositivo SC permanece em contato direto com o tecido de gordura e não

diretamente com a corrente sanguínea, portanto, é razoável que o rodízio entre os sítios de punção aconteça num intervalo de tempo maior.

Girondi e Waterkemper (2005) sugerem o rodízio do sítio de punção respeitando a distância mínima de 5 cm do local da punção anterior, levando em consideração as condições clínicas do paciente, as características ambientais e do dispositivo.

Entretanto, algumas desvantagens e limitações, principalmente em situações de emergência, como: falência circulatória, desequilíbrio hidroeletrolítico e desidratação severa, em que se deseja uma velocidade de infusão rápida e reposição com alto volume de fluidos, os resultados esperados são insatisfatórios devido às características de absorção mais lenta do tecido SC (DALAL; BRUERA, 2004; LYBARGER, 2009; WALSH, 2005).

A absorção também pode apresentar-se reduzida quando há comprometimento da irrigação no sítio de infusão, por exemplo, em presença de edemas e hematomas, já que os fluidos são absorvidos por difusão capilar (AZEVEDO; BARBOSA, 2009).

Galriça Neto (2008), Lopez e Reyes-Ortiz (2010) e Thomas et al. (2008), dentre outros autores, são unânimes em enfatizar que as principais contraindicações para a utilização dessa via são os distúrbios de coagulação e as condições de edema e anasarca. A correlação feita pelos autores permite a compreensão clara de que essas contraindicações são dependentes de condições clínicas limitantes do paciente. Aqueles com distúrbios de coagulação devem ser poupados de qualquer procedimento invasivo que imponha maiores riscos de sangramento. Da mesma forma, nas condições de edema e anasarca, considera-se que já existe um acúmulo de líquidos no espaço extracelular associado à redução na capacidade de absorção, o que determina a não aplicação de qualquer terapêutica que agrave ainda mais essa condição.

Com exceção dos pacientes com as contraindicações acima descritas, o uso da via SC é indicado para o tratamento de pacientes de qualquer idade para quem a VO e a via IV não são indicadas, estão indisponíveis ou após tentativas de insucesso com outras vias de administração (SPANDORFER, 2011). Esse benefício se estende aos pacientes com câncer avançado em CP, ressaltadas as indicações e contraindicações que devem basear-se em avaliações individualizadas, privilegiando

as capacidades e possibilidades de acordo com o perfil e necessidade de cada paciente.

Os riscos de complicações sistêmicas como a hiper-hidratação e a sobrecarga cardíaca são mínimos, já que podem ser monitorados ao longo do período da infusão com suspensão do uso imediatamente após a detecção de qualquer dessas alterações (DALAL; BRUERA, 2004).

Quanto às complicações locais, Azevedo e Barbosa (2009) e Dalal e Bruera (2004) dentre outros autores, discutem que são raras e podem manifestar-se como sinais de irritação local nas primeiras 4 horas, sendo recomendada a troca do sítio de punção caso haja persistência por tempo superior ao esperado. Outros fatores que levam à descontinuidade do uso incluem os sinais flogísticos (edema, calor, eritema persistente e dor no local da infusão), endurecimento, hematoma, necrose do tecido (complicação tardia), sinais de infecção (presença de febre e calafrio), cefaléia e ansiedade.

O uso da via SC para a administração de infusões, também conhecido como hipodermóclise, foi considerado nos estudos de López et al. (2000) e Walsh (2005) e indicado para a prevenção ou tratamento da desidratação leve e moderada em pacientes com intolerância ou dificuldade para ingestão de líquidos por VO: náuseas e vômitos incoercíveis, diarreia, obstrução do trato gastrointestinal por neoplasia e estados de confusão mental.

Em concordância com Ibor, Adriá e Marin (2006) e Spandorfer (2011), afirma-se que o benefício do uso da via SC pode ser estendido para o tratamento de desidratação em qualquer ambiente em que a terapia de hidratação seja necessária, incluindo os serviços de emergência, internação e ambulatório. Essa prática tem sido particularmente útil em cenários onde a terapia IV não é possível ou praticável, como lares de idosos, instituições de cuidados de longa permanência e em assistência domiciliar, evitando a internação hospitalar do paciente.

Atualmente, em instituições de saúde voltadas ao atendimento a pacientes em CP, a via SC tem sido utilizada para a hidratação como medicação preventiva aos sintomas de desidratação e outras complicações tão logo se observe uma redução de ingestão hídrica por VO (GALRIÇA NETO, 2008; PALACIOS, 2009; TINE et al., 2009).

Spandorfer (2011) menciona que médicos de algumas instituições estão começando a explorar a via SC como uma alternativa para o tratamento de

desidratação moderada a grave em pacientes que não estão em estado de choque, enquanto a equipe continua com as tentativas de estabelecer o acesso IV. O conceito é que, nos casos onde for determinado que um paciente necessita da via IV, porém, alcançar o acesso vascular é difícil, estabelecer inicialmente o acesso e administração de fluidos por via SC pode melhorar as condições de hidratação geral, facilitando o alcance de um subsequente acesso vascular.

A escolha dos locais para a instalação do dispositivo de punção deve levar em consideração a direção da drenagem linfática, preferencialmente o canal linfático formado pela veia jugular interna, veia subclávia e gânglios axilares, seguido da cadeia linfática para-aórtica e gânglios inguinais (DUGAS, 2001). Dessa forma, são descritas como preferenciais as seguintes regiões topográficas: a região deltóidea, a região anterior do tórax, a região escapular, a região abdominal e a face anterior e lateral da coxa (KHAN; YOUNGER, 2007). A tolerância de cada região para a infusão varia conforme as condições gerais de cada paciente e o volume a ser infundido.

Para serem administrados pela via SC, Azevedo e Barbosa (2009) recomendam que todos os medicamentos estejam na forma líquida e diluídos em água para injeção ou soro fisiológico 0,9%, numa diluição de pelo menos 100%, ou seja, 1 ml de medicamento em 1 ml de diluente. Essa indicação se fundamenta na perspectiva de minimizar os riscos de intolerância local por possíveis alterações das características físico-químicas quando outros diluentes são empregados para a administração dos medicamentos.

Entretanto, McLeod e Flowers (2006) realizaram uma revisão narrativa da literatura a fim de identificar evidências científicas sobre diluentes de medicamentos para a administração SC e concluíram que existe uma grande lacuna na literatura sobre esse tema. Os estudos foram de baixo nível de evidência, de acordo com a classificação adotada, sendo em sua maioria orientações baseadas em opinião de especialistas.

Os medicamentos com baixa solubilidade em água, e por isso veiculados em soluções oleosas como propilenoglicol, não apresentam bom perfil de segurança para utilização por via SC, em função do dano que tais soluções podem causar ao tecido. Sweetman (2007) considera que diazepam, diclofenaco e fenitoína são medicamentos com essas características. Outras soluções incompatíveis por via SC são aquelas com extremos de pH, pois apresentam risco aumentado de precipitação ou irritação local, segundo Dardaine-Giraud, Lamandé e Constans (2005).

1.6 Medicamentos administrados por via subcutânea

O conhecimento das características físico-químicas dos medicamentos e soluções é fundamental para a administração através da via SC com segurança e eficácia para o paciente em CP. Em muitos casos, esse é o último recurso não-agressivo e pouco invasivo disponível, devido às condições limitadas dos acessos para a terapêutica medicamentosa nesses pacientes.

Vários estudos destacam que os medicamentos comumente utilizados pela via SC incluem: atropina, clonidina, clorpromazina, dexametasona, brometo de n-butil escopolamina, fenobarbital, fentanil, furosemida, haloperidol, hioscina, hidrocortisona, insulina, ketamina, metadona, metilprednisona, metoclopramida, midazolam, sulfato de morfina, octreotide, ondansetrona, oxicodona, prometazina, ranitidina, tramadol, dentre outros (AZEVEDO; BARBOSA, 2009; FONZO-CHRISTE et al., 2005; HERNDON; FIKE, 2001; NHS, 2009; TANGUY-GOARIN, 2010).

Com os avanços científicos nessa área de conhecimento, outros medicamentos têm sido estudados a fim de serem indicados para uso através da via SC. Dentre eles estão atropina, omeprazol, pamidronato e os antibióticos (AGAR et al., 2004; DARDAINE-GIRAUD; LAMANDÉ; CONSTANS, 2005; FONZO-CHRISTE et al., 2005; MARQUES et al., 2005).

1.7 Administração de antibióticos por via subcutânea

Especificamente em relação aos antibióticos, para que exerçam a sua ação é preciso uma boa absorção e difusão nos tecidos e órgãos onde está localizada a infecção, bem como uma via de administração que favoreça a biodisponibilidade, ou seja, que mantenha uma quantidade de fármaco ativo no plasma em condições de provocar um efeito biológico (TAVARES, 2001).

Faz-se necessário considerar, nesse momento, que os agentes antimicrobianos têm princípios de ação diferentes dos medicamentos em geral, já que estão envolvidos na inibição do crescimento (bacteriostático) ou na destruição do microorganismo (bactericida). Para tanto, três fatores devem ser considerados: o

hospedeiro, o medicamento e as características etiológicas do microorganismo (MCKINNON; DAVIS, 2004).

As características mais relevantes relacionadas aos medicamentos envolvem a atividade antibacteriana, a eficácia clínica, a segurança e o potencial para interações medicamentosas, bem como as propriedades farmacológicas da farmacocinética e farmacodinâmica, que podem ser influenciadas pela penetração do medicamento nos tecidos, sua ligação às proteínas plasmáticas, o metabolismo e as características de eliminação (MCKINNON; DAVIS, 2004).

A determinação da dose apropriada e da via de administração dependem de uma compreensão da farmacocinética medicamento, que serão brevemente abordados a seguir.

A capacidade bacteriostática ou bactericida também é fundamental para o entendimento do mecanismo de ação dos antibióticos e pode ser determinada através de testes laboratoriais. O resultado é expresso como a concentração inibitória mínima (MIC) ou a menor concentração alcançada que representa a susceptibilidade ou resistência do microorganismo à ação do antibiótico. Esse valor varia de um antibiótico para outro e o ponto de separação entre a susceptibilidade e a resistência, ou seja, a MIC, pode ser utilizado como uma medida comparativa da atividade antimicrobiana contra um germe específico (HESSEN; KAYE, 2000).

Uma vez que um antibiótico é selecionado para o tratamento de uma infecção, o objetivo da terapia é distribuir esse medicamento no local da infecção em concentrações suficientes para inibir ou matar os microorganismos. No tratamento da maioria das infecções graves, acredita-se que são necessárias concentrações de antibiótico no local da infecção que excedam a MIC do microorganismo infectante. Os índices de maior sucesso têm sido observados quando o antibiótico está em uma concentração constante para que o objetivo seja alcançado (TAVARES, 2001).

A concentração sérica de um agente antimicrobiano tem uma importância secundária para a cura da infecção. O fator crucial é a quantidade de antibiótico livre presente no local da infecção. O medicamento precisa ser difundido do sangue para o tecido infectado e não deve ser ligado a proteínas ou outras moléculas para ser ativo contra os microorganismos (GOODMAN; GILMAN, 2010).

A melhor distribuição do antibiótico para o foco de infecção ocorre em tecidos mais vascularizados. Isso é evidente no tratamento de infecções causadas por doença vascular, como ocorre em diabéticos e outros pacientes com aterosclerose

grave. Áreas com espaços articulares e as cavidades pleural e peritoneal são bem perfundidas e normalmente não necessitam da instilação de agentes antimicrobianos para tratar a infecção. Por outro lado, as áreas que têm pobre suprimento vascular ou que são supridas por capilares fenestrados podem ser de qualidade inferior (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Uma vez que o antibiótico foi levado ao local da infecção, deve mover-se do espaço vascular para o extravascular ou espaço tecidual. Ali, o grau de ligação às proteínas torna-se importante, pois o fármaco não ligado só está livre para passar por capilares fenestrados. (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Embora a ligação às proteínas ocorra num equilíbrio dinâmico, a maior afinidade de um antibiótico pelas proteínas séricas provavelmente favorecerá a sua permanência dentro do espaço vascular. Mantê-lo dentro desse espaço pode resultar em alto nível sérico total e uma meia-vida prolongada. Esses aspectos podem ser vantajosos, no entanto, deve-se considerar que apesar da aparente adequação do nível sérico total, a concentração da droga livre pode cair abaixo da MIC do microorganismo e resultar em falha terapêutica.

Assim, o tratamento das infecções mais graves requer administração parenteral de agentes antimicrobianos, pois a maioria dos antibióticos mais potentes disponíveis não é suficientemente bem absorvida pelo trato gastrointestinal para atingir níveis séricos e teciduais terapêuticos (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Conclui-se, portanto, que a administração por VO não é suficientemente confiável para o tratamento de infecções potencialmente graves ou potencialmente fatais. Sempre que possível, a administração parenteral por via IV é geralmente preferida em relação à via IM, não só pelo conforto do paciente, mas porque a taxa de absorção a partir do músculo pode ser irregular, dependendo da perfusão local. Outra consideração favorecendo a administração IV em detrimento da via IM ou VO é que, para a mesma dose, o pico sérico é geralmente maior após a administração IV se o medicamento é administrado durante um tempo relativamente curto. Isso ocorre porque os níveis séricos são dependentes não só da dose, mas também da taxa de absorção e da via de administração (HESSEN; KAYE, 2000).

Essa mesma linha de raciocínio para a limitação da via IM pode ser extrapolada para a via SC, pelas características similares já consideradas em relação aos seus parâmetros farmacocinéticos. A partir destas considerações, entende-se claramente que a via parenteral de escolha para o tratamento de

infecções em pacientes graves é a via IV em detrimento das outras vias de administração parenterais.

A experiência clínica no tratamento de infecções em pacientes em CP ainda é pouco documentada na literatura científica. Porém, nesses indivíduos os processos infecciosos são frequente causa de morbidade e mortalidade, principalmente quando associados ao uso de cateteres, sondas, imobilização física prolongada, comprometimento cognitivo, o que aumenta a susceptibilidade aos microorganismos causadores de infecção (MIERAS; GONZÁLEZ; ESTEVA, 2007).

Apesar do objetivo da antibioticoterapia no CP ter uma finalidade terapêutica sintomática secundária, também pode aumentar a sobrevida do paciente e melhorar sua qualidade de vida, à medida que diminui a dor e o desconforto característicos dos processos infecciosos. No entanto, a decisão pelo uso de antibióticos em CP deve ser pautada por princípios que valorizem a qualidade de vida e o alívio dos sintomas desagradáveis, evitando os extremos da omissão e da obstinação terapêutica (LAM et al., 2005; WHITE et al., 2003).

Os parâmetros farmacocinéticos e clínicos de alguns antibióticos por via SC foram avaliados em estudos e convergiram para a conclusão de que essa via oferece suporte satisfatório para a absorção e manutenção de níveis plasmáticos terapêuticos no organismo. Apesar da entrada na circulação sistêmica de forma mais lenta, sua disponibilidade final não foi afetada, trazendo resultados satisfatórios no tratamento de algumas infecções.

Melin-Coviaux et al. (2000) publicaram um ensaio clínico randomizado controlado (ECRC) no qual avaliaram a eficácia da Ceftriaxona por via SC comparativamente à via IV em 27 idosos com infecção respiratória (ITR). Os sujeitos foram randomizados em dois grupos de acordo com a ordem de recrutamento para o estudo e receberam aleatoriamente 1 g de Ceftriaxona a cada 24 horas por 7 dias em uma injeção diária IV ou SC. Foram realizadas consultas durante o tratamento, com a finalidade de juntar dados clínicos sobre a ITR e coleta de sangue para exames laboratoriais, avaliação da eficácia do tratamento e tolerância local e sistêmica, além de radiografia de tórax. Parâmetros farmacocinéticos como $C_{máx}$, $t_{máx}$, concentração média (C_0 hora), concentração residual (C_{24} horas), constante de eliminação renal, tempo de meia-vida de eliminação, AUC e depuração plasmática foram avaliados.

Ao final do 7º dia de tratamento, os principais resultados de eficácia foram comparáveis entre os dois grupos (SC e IV). Constatou-se, através do exame clínico, o desaparecimento da febre, dos sintomas respiratórios e dos sinais auscultatórios, na maioria dos casos, em ambos os grupos. Observou-se boa tolerância local e sistêmica com manifestação de sintomas não relacionados diretamente à administração do antibiótico: o aparecimento de 3 hematomas (para a via IV) e uma reação eritematosa no sítio da injeção, resolvida em menos de 10 dias (para a via SC). Houve uma redução da proteína C reativa para todos os casos, sendo uma prova biológica da eficácia terapêutica do Ceftriaxona através da via SC.

O estudo farmacocinético permitiu concluir que os resultados das concentrações em C_0 hora e C_{24} horas não diferiram estatisticamente, confirmando o estado de equilíbrio para as duas vias. A partir da 3ª hora, a evolução das taxas séricas foi idêntica para as duas vias de administração e os parâmetros farmacocinéticos ($C_{\text{máx}}$, meia-vida de eliminação plasmática e depuração plasmática) não diferiram significativamente entre as vias SC e IV. Constatou-se 100% de disponibilidade da via SC. Os autores desse estudo (Melin-Coviaux et al., 2000) concluíram que houve bioequivalência entre as duas vias após a análise estatística das AUCs, além de que as taxas residuais na 24ª hora foram perfeitamente eficazes, com concentrações largamente superiores à MIC dos germes mais frequentemente encontrados nas infecções broncopulmonares do idoso. Os autores recomendaram, portanto, a via SC como alternativa à via IV no tratamento de ITR em idosos, pois os resultados desse estudo confirmaram a eficácia clínica e biológica da terapia com Ceftriaxona para as ITR com equivalência das vias SC e IV.

Walker et al. (2005) avaliaram em um outro estudo a farmacocinética e a tolerabilidade do Cefepime em uma dose única administrada por via SC em 10 voluntários saudáveis. Administrou-se 1 g de Cefepime por via SC e após a dose do antibiótico foram colhidas amostras de sangue. Dados de tolerância como dor, edema, prurido, eritema, *peau d'orange*, equimose e extravasamento foram avaliados através de escalas. Os exames físicos, laboratoriais e avaliação de reações adversas a medicamentos (RAM), bem como náuseas, erupções cutâneas, diarreia e vômitos também foram avaliados. Os participantes foram convidados a responder a seguinte pergunta: “Se esse medicamento fosse necessário para o meu tratamento médico eu acharia esse método de administração (SC) aceitável.” A resposta foi obtida através de uma escala tipo Likert de 4 níveis: 1 – concordo

totalmente; 2 – concordo; 3 – neutro; 4 – discordo totalmente. Foram avaliados os seguintes aspectos farmacocinéticos: $C_{\text{máx}}$, tempo de meia-vida, AUC e a depuração total. Observou-se um perfil farmacocinético por via SC muito semelhante ao obtido com dose única IM relatado em um estudo prévio. Não houve diferença significativa entre todos os fatores farmacocinéticos avaliados referentes à administração única IM do estudo prévio e a via SC desse estudo e todas as infusões foram concluídas sem dificuldade ou desconforto. Observou-se dor leve em 1 dos participantes e edema leve com eritema foi o evento adverso (EA) mais notificado em 2 participantes. Mínima dor e prurido local desapareceram rapidamente. Os exames de acompanhamento (físico e laboratorial) não foram alterados e o valor médio para a pergunta final foi: 1- concordo plenamente em 100% das respostas.

Os resultados mostraram que a dose única de Cefepime SC resultou em um perfil farmacocinético muito similar à dose única IM. Os baixos escores de dor durante e após a infusão, juntamente com o resultado final de alta aceitabilidade global, mostraram que a infusão de Cefepime SC foi bem tolerada, com mínimo desconforto. Assim, os autores reafirmaram que essa técnica pode ter diversas utilidades: no tratamento de pacientes infectados em uma variedade de ambientes como domicílio, hospital e programas militares, bem como em pacientes hospitalizados com acessos venosos difíceis (WALKER et al., 2005).

Outro ECRC publicado por Barbot et al. (2003) comparou os parâmetros farmacocinéticos da Teicoplanina IV ou SC no plasma de 12 pacientes cirúrgicos adultos internados em unidade de terapia intensiva (UTI). A Teicoplanina foi administrada por via IV ou SC na dose de 6 mg/kg a cada 12 horas por 48 horas e em seguida, a mesma dose diária de manutenção. A administração da Teicoplanina foi mantida por via IV até o final do tratamento para ambos os grupos e colhidas amostras de sangue para análise dos seguintes aspectos farmacocinéticos: $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, AUC e depuração aparente total. A MIC foi estimada em 10 microgramas/ml. O principal aspecto farmacodinâmico analisado foi a proporção do intervalo de dosagem durante o qual a concentração de Teicoplanina plasmática excede o valor-alvo de 10 microgramas/ml ($t > \text{MIC}$). Avaliou-se a tolerância local durante as 24 horas após a administração do antibiótico por via SC quanto à presença de dor, eritema, prurido, hematoma ou necrose.

De forma geral, não houve diferença significativa entre qualquer dos parâmetros farmacocinéticos nos grupos 1 e 2, mas foram observadas diferenças

interindividuais neste grupo pequeno. Em um paciente, observou-se AUC aproximadamente 40% menor por via SC do que por via IV e em outros três, esses índices de sucesso foram muito baixos. No início do estudo farmacocinético, as concentrações de Teicoplanina no plasma não diferiram significativamente entre as vias SC e IV. As concentrações subsequentes apresentaram-se maiores com a via IV apenas durante as primeiras 3 horas. A correlação entre os níveis de albumina no soro e a $C_{\text{máx}}$ (SC ou IV) permitiu concluir que independente da via de administração, os níveis baixos de albumina induziram a níveis baixos de antibiótico no plasma e a níveis altos de depuração aparente total. O $t_{\text{máx}}$ foi significativamente menor por via SC nos dois grupos e as $C_{\text{máx}}$ foram maiores, fatos já esperados, indicando que a via SC teve absorção mais lenta, mas com manutenção da concentração. Os valores de AUC não foram significativamente mais baixos após administração por via SC. Apenas 1 paciente apresentou dor e eritema local devido ao uso da água destilada como diluente, e não o soro fisiológico. Pela via IV, não se observou nenhuma complicação local ou sistêmica.

Os resultados deste estudo mostraram que a mudança para a via SC após um curto período de terapia IV, pode ser uma estratégia a ser considerada em pacientes criticamente enfermos, desde que os dois modos de administração tenham índices comparáveis de sucesso terapêutico. Essa via pode ser interessante para o uso em pacientes sépticos, que necessitam de tratamento a longo prazo ou que tiveram remoção de cateter IV, pois mostrou ser bem tolerada. Entretanto, como a difusão de antibióticos pode ser alterada nos pacientes criticamente enfermos, é recomendável uma dose de ataque de Teicoplanina IV para atingir concentrações eficazes em menor tempo possível e manutenção do tratamento por via SC.

O uso do Ertapenem através da via SC foi relatado em um quase experimento onde Frasca et al. (2010) compararam a sua farmacocinética após infusões IV e SC em dose única diária, a fim de determinar se a administração SC desse antibiótico poderia ser uma alternativa viável à infusão IV. Participaram do estudo 6 adultos voluntários com rede venosa limitada, apresentando suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica (n=5) e infecção de ferida operatória (n=1) por bactérias sensíveis ao Ertapenem.

Foi administrado 1 g do antibiótico por via IV, 1 vez ao dia por 7 dias e colhidas amostras de sangue para o estudo farmacocinético da via IV. No 8º dia, transferiu-se o tratamento para a via SC e uma segunda série de amostras de

sangue foram colhidas para o estudo farmacocinético da via SC. Em seguida, a administração do Ertapenem foi transferida de volta para a via IV até o final do tratamento. Os parâmetros farmacocinéticos avaliados foram: tempo de meia-vida de eliminação, AUC, $t_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ e a biodisponibilidade. Avaliou-se a tolerância local durante as 24 horas posteriores à infusão SC quanto a eritema, prurido, hematoma e necrose no local da inserção.

Em relação à tolerância, todos os pacientes completaram o estudo sem qualquer efeito adverso local ou sistêmico atribuível ao Ertapenem, e os sinais de infecção desapareceram ao final do tratamento completo. Quanto aos parâmetros farmacocinéticos, a $C_{\text{máx}}$ foi 3 vezes menor para a infusão SC do que para a via IV e ocorreu um aumento de 5 vezes o $t_{\text{máx}}$. No entanto, 3 horas após a dosagem da via SC, em média, as concentrações plasmáticas tornaram-se discretamente maiores para a administração SC. As AUCs foram virtualmente idênticas para as duas vias de administração, confirmando por completo a biodisponibilidade da infusão SC. Houve diferença significativa entre os tempos de meia-vida, nos quais a via SC apresentou um tempo de meia-vida maior em aproximadamente 50%. A atividade antimicrobiana do Ertapenem é tempo-dependente, com isso, a redução do pico de concentração do Ertapenem após a administração SC não tem maiores consequências para a eficácia clínica. Além disso, o intervalo de dose no qual a concentração do fármaco não ligado à proteína plasmática livre que excede a MIC ($t > \text{MIC}$) representa o parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico mais relevante para a eficácia. Simulações para avaliação da susceptibilidade de microorganismos ao Ertapenem sugeriram que o t deve estar numa concentração de 30 a 40% da MIC no intervalo de dose independente da via de administração, o que sugere que a via SC pode alcançar o mesmo intervalo da MIC.

Em conclusão, os autores consideraram que a infusão SC de Ertapenem foi equivalente à infusão IV em termos de eficácia, podendo ser uma alternativa para pacientes com difícil acesso vascular, como os idosos desidratados ou pacientes em CP, mas sugeriram a replicação do estudo em uma população maior de pacientes.

Mediante o exposto, considera-se que a administração de antibióticos através da via SC encontra subsídios na literatura científica para sua aplicação na prática clínica em benefício do paciente com difícil acesso venoso e sem outras vias para administração de medicamentos.

Os estudos relacionando o uso da via SC para a administração de antibióticos em paciente em CP parecem ser raros. Ao se especificar um pouco mais a respeito da atuação da enfermagem sobre essa temática, percebeu-se lacunas que precisam ser preenchidas. Não foram encontrados registros na literatura científica a respeito desse tema na área da enfermagem, apesar de ser uma das competências deste profissional a realização do procedimento, incluindo a escolha da melhor região topográfica, a angulação da agulha para introdução do dispositivo, sua fixação de forma confortável e segura, a introdução do medicamento, o estabelecimento do gotejamento adequado, bem como o monitoramento de possíveis complicações locais e sistêmicas da administração de antibióticos.

Dessa forma, investigar a existência de outros estudos abordando a temática do uso de antibióticos por essa via e identificar os níveis de evidências dessas pesquisas torna-se necessário, pois trará à tona o conhecimento existente, melhorará a prática clínica da enfermagem e garantirá maior visibilidade a essa via de administração que se tem apresentado muito benéfica quando utilizada em situações apropriadas. Além disso, trará benefícios reais aos pacientes com difícil acesso venoso, principalmente aqueles com câncer avançado em CP, com veias finas e frágeis, e que têm o seu sofrimento aumentado pelas constantes tentativas de punção venosa.

Nesse momento, a expectativa é de aproximar o conhecimento acerca da utilização da via SC para o uso de antibióticos buscando, sobretudo, fornecer subsídios para a PBE, a fim de estreitar a lacuna entre o conhecimento científico produzido e sua aplicabilidade na assistência em prol da qualidade do cuidado à saúde, com enfoque na relevância para a assistência de enfermagem humanizada, segura e de qualidade.

2 - REFERENCIAL TEÓRICO E METODOLÓGICO

2.1 A prática baseada em evidências

Para a elaboração do presente estudo, elegeu-se como referencial teórico a Prática Baseada em Evidências (PBE).

Segundo Cruz e Pimenta (2005), evidência é aquilo que pode ser usado para provar que uma determinada afirmação é verdadeira ou falsa. É também a constatação de uma verdade que não gera dúvidas, ou ainda, um conjunto de elementos utilizados para suportar a confirmação ou a negação de uma determinada teoria ou hipótese. Dessa forma, evidência científica representa uma prova de que determinado conhecimento está claro, evidente.

A PBE é uma abordagem de solução de problema para a tomada de decisão na assistência à saúde de alta qualidade que incorpora a busca da melhor e mais recente evidência, competência clínica do profissional e os valores e preferências do paciente dentro do contexto do cuidado (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2005). Uma das definições mais citadas é a de Sackett et al. (1996), na qual afirmam que a PBE é o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência atual na tomada de decisões sobre o cuidado dos indivíduos. Essa abordagem integra a definição de um problema, a busca e a avaliação crítica das evidências disponíveis, a aplicação e sua implementação na prática clínica, e a avaliação dos resultados obtidos (GALVÃO, 2002).

Brown et al. (2009) afirmam que a PBE tem sido reconhecida pela comunidade de saúde norte-americana e pelas agências reguladoras como o padrão ouro para a prestação de cuidados à saúde com segurança. Globalmente, os governos têm adotado práticas baseadas em evidências como iniciativas para promover a prestação de cuidados de saúde com base nas melhores evidências e não em tradições.

De acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2005), o apoio do governo, através de políticas governamentais, e de seguradoras de saúde à implementação da PBE em alguns países como a Austrália e o Reino Unido tem sido essencial também para a sua divulgação de maneira mais ampla na forma de diretrizes clínicas e protocolos de cuidados.

Assim, a definição de evidência também tem sido ampliada para incorporar informações derivadas a partir do contexto local, tais como as políticas

organizacionais e as evidências geradas por meio de auditoria local e avaliação de serviços (GERRISH et al., 2008).

Instituições americanas certificadoras e credenciadoras de qualidade, como a Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO) e a American Nurses Credentialing Center (ANCC) com seu programa “Magnet Recognition Program”, dentre outras, têm facilitado cada vez mais o avanço da PBE como um passo fundamental na melhoria da qualidade de saúde e como uma competência essencial para os profissionais de saúde no século 21. Além de configurar uma garantia de confiança para o usuário do serviço através da certificação, fato que reconhece a excelência no cuidado, o uso de métodos da PBE na prestação dos cuidados de enfermagem é um componente chave dos programas de acreditação (BROWN et al., 2009; MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011).

Em reconhecimento a essa crescente tendência internacional de envolver os pacientes e os cuidadores familiares de forma mais ativa nos cuidados de saúde, Guerrish et al. (2008) argumentam que os profissionais precisam reconhecer o conhecimento tácito que o paciente e a família têm de sua condição como uma fonte legítima de informações em sua própria defesa.

O movimento da PBE teve origem no Reino Unido a partir dos trabalhos do epidemiologista britânico Archie Cochrane (1970) após a constatação de que as evidências geradas por pesquisadores em todo o mundo não chegavam aos médicos e pacientes de modo atualizado e confiável. Esse movimento desenvolveu-se, então, com o propósito de enfrentar a lacuna entre pesquisa e prática, e como uma estratégia para aumentar a eficiência e a qualidade dos serviços de saúde, diminuir os custos operacionais e facilitar a tomada das melhores decisões sobre saúde (CRUZ; PIMENTA, 2005; MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011).

As primeiras noções sobre Medicina Baseada em Evidência (MBE) foram desenvolvidas no Canadá, na década de 80, por estudiosos da Universidade McMaster como um novo paradigma. Mas foi na Grã-Bretanha que se observou o maior impacto, pois o sistema público de saúde adotou a MBE como uma prática (CORDEIRO et al. 2007).

Segundo Galvão, Sawada e Rossi (2002), a MBE é um processo com sequência e etapas bem definidas que incluem: levantamento do problema e formulação da questão de estudo, pesquisa da literatura correspondente, avaliação e interpretação dos trabalhos coletados, e utilização das evidências encontradas.

Cordeiro et al. (2007) acrescentam que a MBE se utiliza de ferramentas da epidemiologia clínica, da estatística, da metodologia científica e da informática para a pesquisa com o objetivo de oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisão.

Cordeiro et al. (2007) e Guerrish et al. (2008) concordam que todo o processo da MBE significa integrar a experiência e o conhecimento clínico individual com a melhor evidência disponível, e preconizam a associação de evidências objetivas e sistemáticas.

A PBE começou a se tornar uma realidade na enfermagem na perspectiva de melhorar a qualidade da assistência prestada ao paciente e incentivar os profissionais na busca de conhecimento científico por meio da utilização de resultados de pesquisa ou de seu desenvolvimento a partir de problemas oriundos da prática clínica. Assim surgiu a Enfermagem Baseada em Evidência (EBE) (GALVÃO; SAWADA; ROSSI, 2002).

EBE é definida como o uso consciencioso, explícito e criterioso de informações derivadas de teorias, resultados de pesquisas para a tomada de decisão sobre o cuidado prestado a indivíduos ou grupo de pacientes, levando em consideração suas necessidades e preferências (INGERSOLL, 2000).

O uso desse recurso na prática assistencial tem sido focado na enfermagem, porém, consiste em um processo difícil e desafiador. A literatura de enfermagem vem discutindo a lacuna existente entre o conhecimento científico produzido e o uso dos resultados de pesquisas para aperfeiçoar a prática (FUNK; TORNQUIST; CHAMPAGNE, 1995). A existência de tais lacunas dificulta a implementação da PBE, sendo várias as barreiras que o enfermeiro precisa vencer para conseguir utilizar resultados de pesquisas na prática assistencial (GALVÃO; SAWADA, 2003).

Bradshaw (2010) e Fineout-Overholt et al. (2010) identificam como barreiras à implementação da PBE na enfermagem: a escassez de tempo, a sobrecarga de trabalho, a qualificação e o conhecimento inadequados, a falta de habilidade sobre a PBE, a ausência de suporte administrativo, o acesso limitado aos recursos, a carência de conhecimento necessário para interpretação das análises estatísticas, o desinteresse e a necessidade de suporte dos gestores, a descrença na melhora dos resultados com a implementação da PBE e a incerteza de que as mudanças iniciadas serão mantidas.

Como profissão, a enfermagem está muito atrelada a tradições e rituais que valorizam o conhecimento experienciado em detrimento do conhecimento avançado. Essas questões relacionadas à própria cultura da enfermagem constituem uma das barreiras mais desafiadoras para a implementação da PBE (BRADSHAW, 2010).

Guerrish et al. (2008) observam que os enfermeiros tendem a usar os conhecimentos adquiridos a partir de interações com os colegas ou outras fontes com maior frequência do que de fontes formais de pesquisas publicadas em revistas. Essas ocorrências estão fortemente ligadas às barreiras relacionadas à escassez de tempo e de habilidades para a realização de buscas na literatura.

Apesar da falta de habilidade dos enfermeiros em localizar a informação e selecionar a melhor evidência disponível, a utilização das intervenções baseadas em evidência influencia positivamente a melhoria da assistência prestada ao paciente (ESTABROOKS, 1998).

Simpson (1996) argumenta que a PBE, que permitem à enfermagem fornecer e justificar uma assistência de elevada qualidade com custos eficazes, possibilitando a mudança do cuidado tradicional para o reflexivo e permitindo questionamentos sobre a prática profissional - que, há tempos é ritualística - baseada em tarefas.

Para a implementação dessa abordagem na enfermagem, o enfermeiro precisa saber como obter, interpretar e integrar as evidências com os dados clínicos e as preferências do paciente para a tomada de decisões na assistência de enfermagem aos pacientes e seus familiares (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003).

Estratégias de implementação da PBE na enfermagem têm sido apresentadas por diversos autores. Melnyk et al. (2010) sugerem essa implementação em sete passos numerados de zero a seis, em que a etapa inicial é designada como “cultivar um espírito investigativo” através de questionamentos da prática cotidiana do cuidado. Após essa etapa, segue-se à formulação da questão clínica (etapa de número um). Formulada a questão clínica, segue-se à etapa de número dois: busca das melhores evidências. Nessa fase, identificam-se as palavras-chave e fazem-se as buscas pelos artigos nas bases de dados. Na etapa seguinte, procede-se à avaliação crítica e à síntese das evidências encontradas a fim de identificar se são determinantes para promover modificações na prática clínica. Na etapa quatro, é feita a integração das evidências com a experiência clínica e as preferências e valores dos pacientes. A quinta etapa corresponde à avaliação dos resultados alcançados, de maneira que os resultados positivos são mantidos e os resultados

negativos, remediados. E, finalmente, a sexta etapa corresponde à disseminação dos resultados alcançados.

Galvão e Sawada (2003) sugerem, como estratégia para implementação da PBE na enfermagem, o desenvolvimento de projetos de pesquisa que contemplem os problemas clínicos vivenciados pelos enfermeiros ou que auxiliem a transferência dos resultados para a prática, como por exemplo, a elaboração de revisões sistemáticas ou diretrizes clínicas, cuja finalidade é a síntese dos resultados de pesquisa encontrados para direcionar a prática fundamentada em conhecimento científico.

Melnik e Fineout-Overholt (2011) consideram como facilitadores desse processo o suporte e o encorajamento dos líderes/gerentes na promoção de uma cultura de PBE, o tempo necessário para avaliar estudos e implementar seus resultados, a necessidade de se ter relatórios de pesquisa que sejam claramente escritos, promoção de sistemas clínicos que incorporem as competências da PBE para avanços, a realização de clubes de revista e reuniões sobre a PBE, dentre outros.

Quando os enfermeiros implementam a PBE dentro do contexto de uma cultura organizacional favorável, a qualidade do cuidado ofertada aos pacientes é alta e os resultados são alcançados (MELNYK et al., 2009).

Os resultados de pesquisas com a metodologia da PBE têm aplicação tanto no âmbito individual quanto no organizacional, uma vez que um profissional da saúde pode individualmente interpretar evidências e utilizá-las em sua prática, ou uma organização (sistema de atenção à saúde) pode adotar a pesquisa como compromisso institucional baseando em pesquisa as suas políticas de prática e procedimentos (SILVEIRA, 2005).

Em uma revisão integrativa de estudos brasileiros sobre PBE em saúde, Lacerda et al. (2011) observaram que a expansão do movimento da PBE tem contribuído para uma prática mais criteriosa e plural através de reunião, reconhecimento e análise crítica dos conhecimentos produzidos visando às ações baseadas em evidências sob diversos enfoques e práticas assistenciais.

No entanto, o sucesso da implementação da PBE depende da origem das evidências utilizadas, da qualidade de seus resultados e das facilidades que permitam a implantação destas, além da possibilidade de monitorização das intervenções e retorno dos resultados (RYCROFT-MALONE, 2008).

Assim, selecionou-se a PBE como referencial teórico para o presente estudo porque consiste em uma abordagem que incentiva o enfermeiro na busca do conhecimento científico tanto para desenvolver pesquisas que preencham as lacunas observadas na prática clínica quanto para utilizar as pesquisas já desenvolvidas e disponíveis na literatura.

2.2 Revisão integrativa da literatura

A revisão integrativa da literatura é um dos métodos de pesquisa da PBE que inclui a análise de pesquisas de uma forma sistematizada e contribui para o aprofundamento no tema investigado a fim de auxiliar na tomada de decisão e melhoria da prática clínica baseando-se em estudos preexistentes (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

É um método de revisão específica que permite incluir diversos delineamentos de pesquisa (experimentais, quase experimentais e não experimentais), com metodologias variadas e possibilidade de indicar a melhor evidência disponível para a prática clínica (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

O propósito primário de uma revisão integrativa é aprofundar o entendimento de determinado fenômeno com o objetivo de apresentar o conhecimento atual sobre um tema específico ou esclarecer assuntos ainda obscuros. Além disso, é fundamental que as fontes escolhidas expressem a representatividade do conjunto para que haja organização e concisão em todo o processo (BROOME, 2000).

Por ser uma ampla análise da literatura, a revisão integrativa contribui para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas e reflexões sobre o direcionamento de futuras pesquisas (FERNANDES, 2000).

A elaboração da revisão deve seguir padrões de rigor metodológico, os quais possibilitam ao leitor identificar as características reais dos estudos analisados. O resultado de uma revisão da literatura bem elaborada melhora a qualidade dos cuidados prestados ao paciente (BEYEA; NICOLL, 1998).

A construção da presente revisão integrativa percorreu as seis etapas baseadas nas propostas fundamentadas por Ganong (1997) e Whitemore e Knafl (2005).

- 1ª etapa – identificação do problema

A primeira fase da revisão integrativa é a identificação do problema e a formulação de uma hipótese ou questão de pesquisa. A definição do tema deve ser específica e bem delimitada para direcionar corretamente todo o procedimento realizado durante as outras etapas da revisão e para que a conclusão seja aplicável à prática clínica (GANONG, 1987). Mendes, Silveira e Galvão (2008) complementam que o tema deve ser de interesse do revisor, representar um problema vivenciado na prática e apresentar relevância para a enfermagem.

Essa fase é considerada pelos estudiosos como norteadora para a condução de uma revisão integrativa bem elaborada. O problema e o propósito da revisão devem ser identificados de forma clara e específica, bem como a questão norteadora, que deve ter um objetivo explícito, pois direcionará os estudos a serem selecionados e as variáveis a serem investigadas para que ocorra a extração dos dados dos estudos incluídos na revisão (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Na elaboração da questão norteadora de pesquisa, é utilizada a estratégia PICO, que representa o acrônimo **P**atient, **I**ntervention, **C**omparison and **O**utcomes (desfecho).

Santos, Pimenta e Nobre (2007) defendem que a estratégia PICO é capaz de maximizar a recuperação de evidências nas bases de dados, focar o escopo da pesquisa e evitar a realização de buscas desnecessárias, podendo ser utilizada na construção de questões de pesquisa de naturezas diversas, como as oriundas da clínica, do gerenciamento de recursos humanos e materiais, da busca de instrumentos para avaliação de sintomas e outras.

Atribui-se ao **P** um único paciente, um grupo de pacientes com uma condição particular ou um problema de saúde; ao **I**, uma intervenção de interesse, que pode ser terapêutica, preventiva, diagnóstica, prognóstica, administrativa ou relacionada a assuntos econômicos; ao **C** como sendo a intervenção padrão, a mais utilizada ou a nenhuma intervenção; e ao **O** o resultado esperado (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

Para o uso da estratégia PICO, Santos, Pimenta e Nobre (2007) recomendam a seguinte combinação: (P) AND (I) AND (C) AND (O).

Stillwell et al. (2010) apresentam outra possibilidade para a formulação da questão de pesquisa utilizando a estratégia PICOT, onde o diferencial é o T, que corresponde ao tempo transcorrido entre a implementação de uma intervenção e o

resultado esperado. Melnyk e Fineout-Overholt (2011) consideram que, quando a pergunta é feita no formato PICOT, resulta em uma busca efetiva, com obtenção da informação mais relevante e a otimização do tempo de busca. Entretanto, sinalizam que o T não é necessário para a elaboração de todas as questões clínicas.

Galvão, Sawada e Trevizan (2004) afirmam que uma pergunta bem elaborada funciona como um eixo norteador para determinar os critérios de inclusão e exclusão da revisão. Ela deve conter pelo menos a população a ser estudada, a intervenção a ser avaliada e os desfechos a serem mensurados.

Com a questão de pesquisa sendo bem formulada, os descritores ou palavras-chave podem ser facilmente identificados para a execução da busca dos estudos (BROOME, 2000; MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011).

As palavras-chave utilizadas pelas bases de dados para a indexação de artigos são chamados de descritores controlados, sendo reconhecidos na base de dados como um termo existente na sua lista interna de descritores. Já o termo 'descriptor não controlado' significa que aquela palavra-chave não foi utilizada para indexar artigos na base de dados, ou seja, não existe na sua lista interna de descritores (LOPES, 2009).

A preocupação com a indexação de artigos por meio dos descritores controlados é recente, por isso é comum os estudos serem identificados com palavras-chave que diferem dos descritores. A fim de minimizar o impacto deste fato na localização dos estudos e conseqüente viés na revisão integrativa, pode-se utilizar também descritores não controlados observados nos artigos que foram localizados a priori (SILVEIRA, 2008).

- 2ª etapa – amostragem ou busca na literatura

Após a definição do tema e a identificação das palavras-chave, é feita a busca nas bases de dados selecionadas para a identificação dos estudos que serão analisados.

As bases de dados são efetivas, mas há limitações associadas ao uso de terminologia inadequada. O revisor deve certificar-se de quais são as melhores palavras-chave ou descritores controlados em cada uma das bases selecionadas para assegurar uma ampla busca dos artigos do tema investigado (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A descrição do processo de amostragem deve ser clara, conduzida de forma criteriosa, uma vez que a representatividade da amostra é um indicador da profundidade, qualidade e confiabilidade das conclusões finais da revisão (GANONG, 1987).

A melhor abordagem é a inclusão de todos os estudos encontrados ou a seleção randomizada dos mesmos, ou, caso as duas possibilidades não sejam possíveis, os critérios de inclusão/exclusão devem ser claramente expostos e discutidos (GANONG, 1987).

- 3ª etapa – extração dos dados dos estudos primários

Esta etapa consiste na definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, utilizando um instrumento previamente elaborado para reunir as informações chave e é análoga à etapa de coleta de dados de uma pesquisa convencional (GANONG, 1987).

Os dados dos estudos a serem extraídos devem incluir: tamanho da amostra, definição dos sujeitos, metodologia, mensuração de variáveis, método de análise e a teoria ou conceitos embaixadores utilizados. Nesta etapa, o nível de evidência dos estudos também deve ser identificado (GANONG, 1987).

- 4ª etapa – avaliação dos estudos incluídos na revisão

Esta fase é similar à análise dos dados de pesquisas convencionais e, para garantir a integridade científica da revisão, os estudos selecionados devem ser analisados detalhadamente. Por meio dessa avaliação, é possível verificar se os dados apresentados em cada estudo estão relacionados com o objeto de interesse e se contribuirão com o resultado final da investigação (GANONG, 1987).

As informações extraídas dos estudos devem ser convertidas em categorias sistemáticas a fim de facilitar a distinção de modelos, temas e variações. Inicialmente as informações são comparadas item por item; depois, as similares são categorizadas e agrupadas.

A competência clínica do revisor irá auxiliar tanto na avaliação crítica dos estudos como também na tomada de decisão para a utilização dos resultados de pesquisas na prática clínica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

- 5ª etapa – interpretação dos resultados

Nesta fase é realizada a discussão dos dados evidenciados na análise dos artigos incluídos na revisão e sua comparação com o conhecimento teórico sobre o tema a fim de obter as conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa elaborada.

Essa etapa permite ao pesquisador sugerir aspectos para a prática de enfermagem, discutir condições de impacto político ou prático e contestar resultados em relação às teorias. Podem ainda ser identificadas lacunas, o que permite ao revisor apontar sugestões para o desenvolvimento de investigações futuras (GANONG, 1987).

- 6ª etapa – síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados ou apresentação da revisão integrativa

A última fase consiste na síntese dos dados de maneira a reunir as informações de forma detalhada, permitindo ao profissional avaliar a adequação dos procedimentos realizados na elaboração da revisão. As conclusões apresentadas devem incluir informações suficientes, detalhadas e pertinentes, que permitam ao leitor avaliar e entender todas as fases percorridas na elaboração da revisão, bem como a adequação dos procedimentos empregados (GANONG, 1987).

Em geral, a maior dificuldade para delimitar as conclusões obtidas da revisão ocorre quando nem todas as características e resultados dos estudos foram relatados nas fases anteriores. A proposta da revisão integrativa é sintetizar as evidências obtidas de resultados de pesquisas, e essa não terá êxito se for baseada numa metodologia questionável (GANONG, 1987).

3 - OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar e analisar as evidências disponíveis na literatura científica sobre a administração de antibióticos pela via subcutânea quanto à tolerância local e eficácia terapêutica em pacientes com difícil acesso venoso em cuidados paliativos.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar e sintetizar os estudos publicados até o momento sobre o uso de antibióticos por via subcutânea quanto ao ano de publicação, país de origem, idioma, autoria e periódico onde foram publicados;
- Avaliar o nível de evidência, a qualidade metodológica e a categoria temática desses estudos;
- Analisar os principais resultados de eficácia terapêutica e tolerância local dos antibióticos administrados por via subcutânea desses estudos.

4 - MÉTODO

A fim de reunir e sintetizar o conhecimento preexistente sobre a temática, foi conduzida uma revisão integrativa da literatura e percorridas as seguintes etapas: identificação do problema, busca dos estudos nas bases de dados, extração dos dados dos estudos selecionados, categorização dos dados, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento evidenciado nos estudos.

4.1 Questão norteadora da revisão integrativa

Na primeira etapa foi elaborada a questão norteadora da revisão integrativa empregando a estratégia PICO, conforme descrição no Quadro 1:

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou problema	Pacientes com difícil acesso venoso em CP
I	Intervenção	Administração de antibióticos por via subcutânea
C	Controle ou comparação	Administração de antibióticos por outras vias parenterais IV, IM e VO
O	Outcomes (Desfecho / Resultado)	Tolerância local e eficácia terapêutica

Quadro 1 – Descrição da estratégia PICO para elaboração da pergunta de pesquisa.

Assim, formulou-se a seguinte questão: *Quais as evidências científicas disponíveis sobre a administração de antibióticos pela via subcutânea quanto à tolerância local e a eficácia terapêutica em pacientes com difícil acesso venoso em cuidados paliativos?*

4.2 Procedimentos adotados para a busca e seleção dos artigos

Na a segunda etapa da presente revisão integrativa, foram feitos os procedimentos de busca via internet para acessar as seguintes bases de dados: Literatura Latino-americana e do Caribe (LILACS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line (MEDLINE), Exerpta Médica (EMBASE) e The Cochrane Library. A escolha de cada uma delas foi feita a partir da necessidade de se investigar a produção em saúde de uma forma geral sobre o tema investigado, se havia pesquisas na área de enfermagem, se na América Latina havia investigações relacionadas ao assunto, e por tratar-se do uso de antibiótico, percebeu-se a necessidade de buscas também em uma base de dados que permitisse localizar estudos sobre aspectos farmacológicos de medicamentos.

A LILACS foi escolhida porque é uma base de dados que engloba literatura relativa às ciências da saúde, publicada nos países latino-americanos e Caribe, a partir de 1982. Em 2010, atingiu 534.351 registros bibliográficos de artigos publicados em cerca de 1.500 periódicos em ciência da saúde, dos quais aproximadamente 800 são atualmente indexados. Essa base de dados também indexa outros tipos de literatura científica e técnica como teses, monografias, livros e capítulos de livros, trabalhos apresentados em congressos ou conferências, relatórios, publicações governamentais e de organismos internacionais. O acesso às citações bibliográficas e seus resumos nessa base é gratuito e pode ser realizado por meio do endereço eletrônico <http://www.bireme.br>.

A base de dados CINAHL (Cumulative Index of Nursing & Allied Health Literature) foi escolhida pois contempla publicações de enfermagem e assuntos correlatos desde 1982: inclui 1.200 revistas, normas de conduta, publicações governamentais, instrumentos de pesquisa e material educativo para pacientes, e pode ser acessado gratuitamente por instituições conveniadas com a Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) através do endereço eletrônico <http://www.periodicos.capes.gov.br>.

A base de dados MEDLINE foi escolhida porque é a principal base de dados da área médica e da saúde produzida pela National Library of Medicine dos Estados Unidos (EUA). Indexa referências bibliográficas e resumos de aproximadamente

5.200 títulos de revistas da área médica e biomédica publicadas nos EUA e em mais 70 países. Contém aproximadamente 20 milhões de registros da literatura desde 1966. O acesso às citações bibliográficas e aos resumos é gratuito através do PUBMED no endereço eletrônico <http://pubmed.com>.

A EMBASE foi escolhida porque é a maior base de dados biomédica e farmacêutica européia - inclui mais de 23 milhões de registros indexados a partir de mais de 7.500 revistas especializadas. Engloba informações sobre reações adversas a medicamentos, estudos sobre farmacologia, farmacoeconomia e farmacovigilância. O acesso é gratuito para as instituições conveniadas com a Universidade de São Paulo através do endereço eletrônico <http://www.usp.br/sibi>.

A Biblioteca Cochrane foi escolhida porque é uma coleção de fontes de informação atualizada em atenção à saúde que inclui as Revisões Sistemáticas da Colaboração Cochrane em texto completo, além de ensaios clínicos, estudos de avaliação econômica em saúde, informes de avaliação de tecnologias em saúde e revisões sistemáticas resumidas criticamente (SILVEIRA, 2008). Seu acesso é gratuito através do endereço eletrônico <http://thecochranelibrary.com>.

Para a localização dos artigos, foram selecionadas palavras-chave relacionadas ao tema, tendo como base a estratégia PICO, conforme já mencionado, e os vocabulários controlados específicos de cada base de dados a fim de identificar se eram descritores controlados de acordo com a indexação em cada uma das bases de dados.

Algumas bases de dados possuem vocabulários controlados específicos e através deles foram selecionados os descritores controlados e não controlados, conforme os Quadros de 2 a 6:

LILACS	Descritores controlados	
	agentes antibacterianos tela subcutânea hipodermoclise injeções subcutâneas infusões subcutâneas farmacocinética absorção	absorção cutânea distribuição tecidual teste de sensibilidade microbiológica disponibilidade biológica toxicidade de drogas toxicidade
	Descritores não controlados	
	antibacterianos antibiótico medicamentos antibióticos hipoderme fáscia superficial	tecido subcutâneo via subcutânea cinética de drogas Biodisponibilidade reações adversas aos medicamentos

Quadro 2 - Descritores controlados e não controlados empregados nas buscas, de acordo com a base de dados LILACS. Ribeirão Preto, 2011.

CINAHL	Descritores controlados	
	antibiotics adipose tissue distribution infusions subcutaneous injections subcutaneous adipose tissue hypodermoclysis	Pharmacokinetics drug toxicity Absorption biological availability metabolic clearance rate drug tolerance
	Descritores não controlados	
	antibacterial agents antibacterials antimicrobial subcutaneous fat subcutaneous tissue subcutaneously	subcutaneous route Toxicity tissue distribution Bioavailability Tolerance

Quadro 3 - Descritores controlados e não controlados empregados nas buscas, de acordo com a base de dados CINAHL. Ribeirão Preto, 2011.

PUBMED	Descritores controlados	
	anti-bacterial agents	Pharmacokinetics
	subcutaneous fat	Toxicity
	subcutaneous tissue	drug toxicity
PUBMED	infusions subcutaneous	Absorption
	injections subcutaneous	biological availability
	hypodermoclysis	
	Descritores não controlados	
PUBMED	antibiotic agents	Subcutaneously
	antibiotic	subcutaneous route
	antibacterial	Tolerance

Quadro 4 - Descritores controlados e não controlados empregados nas buscas, de acordo com a base de dados PUBMED. Ribeirão Preto, 2011.

EMBASE	Descritores controlados	
	antibiotic agent	drug toxicity
	subcutaneous tissue	drug absorption
	subcutaneous drug administration	drug bioavailability
EMBASE	hypodermoclysis	drug tolerance
	pharmacokinetics	
	Descritores não controlados	
	antibiotic	subcutaneous route
EMBASE	antibacterial	Toxicity
	subcutaneous fat	Absorption
	subcutaneously	Tolerance

Quadro 5 - Descritores controlados e não controlados empregados nas buscas, de acordo com a base de dados EMBASE. Ribeirão Preto, 2011.

COCHRANE	Descritores não controlados	
	anti-bacterial agents	Subcutaneously
	antibiotic agents	subcutaneous route
	antibiotic	Pharmacokinetics
	antibacterial	Toxicity
	antibiotic drugs	drug toxicity
	subcutaneous fat	Absorption
	subcutaneous tissue	tissue distribution
	infusions subcutaneous	biological availability
	injections subcutaneous	drug tolerance
	hypodermoclysis	Bioavailability
	administration cutaneous	Tolerance
	superficial fascia	

Quadro 6 - Descritores não controlados empregados nas buscas, de acordo com a base de dados COCHRANE. Ribeirão Preto, 2011.

A fim de combinar os descritores nas diferentes estratégias de busca, foram utilizados os operadores booleanos, que são delimitadores das bases de dados representados pelos termos AND, OR e NOT, sendo AND uma combinação restritiva, OR uma combinação aditiva e NOT uma combinação excludente.

Para a seleção dos artigos foram utilizados, além da questão norteadora do estudo, os seguintes critérios:

Critério de inclusão:

- artigos que abordavam o uso de antibióticos pela via SC

Critérios de exclusão:

- artigos que abordavam o uso de antibióticos ou outros medicamentos através da via SC em animais;
- artigos que apresentavam estudos com crianças;
- artigos que abordavam o uso de antibióticos por outras vias de administração;
- artigos que abordavam outras intervenções ou tratamentos com antibióticos ou outros medicamentos por via SC.

Os procedimentos de busca ocorreram entre setembro de 2010 e janeiro de 2011 pela pesquisadora principal. Durante essa fase do estudo, a pesquisadora recebeu treinamento de um profissional bibliotecário especialista em buscas em bases de dados, contribuindo para a utilização adequada dos vocabulários controlados e a localização dos estudos em cada uma das bases. Esse profissional também auxiliou na etapa de comutação bibliográfica, quando necessário.

Para a realização desta revisão integrativa, optou-se pela localização de todos os estudos publicados sobre o tema, independente do idioma e do ano de publicação dos mesmos. Inicialmente, foi feita uma pré-seleção dos artigos localizados nas buscas efetuadas por meio da leitura do título e do resumo, e quando surgiram dúvidas em relação ao conteúdo dos trabalhos, estes foram pré-selecionados para posterior análise na íntegra.

Nos casos em que apenas o título do artigo estava disponível, retratava com clareza o conteúdo do estudo e não atendia ao propósito da revisão, o mesmo foi excluído; porém, nos casos que geravam incertezas, o estudo também foi incluído para posterior análise. A seguir, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra para confirmação ou não da seleção.

Nos Quadros de 7 a 11 serão apresentadas as estratégias de busca utilizadas em cada uma das bases de dados, sendo que em todas elas os descritores não controlados e os descritores controlados que foram utilizados apenas como palavras são apresentados em negrito. Em todas as bases de dados, as estratégias de busca foram iniciadas utilizando, nos primeiros cruzamentos, apenas os descritores controlados e sendo inseridos na sequência os descritores não controlados, finalizando apenas com descritores não controlados. Isso foi necessário, pois existem estudos indexados nas bases de dados com os dois tipos de descritores e a utilização de apenas um pode limitar a busca e localização dos estudos.

A primeira base de dados pesquisada foi a PUBMED, utilizando-se as estratégias de busca descritas no Quadro 7. Na consulta a essa base de dados não foram inseridos limites.

Nº	CRUZAMENTOS
1	"anti-bacterial agents" AND "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR hypodermoclysis OR "administration cutaneous"
2	"anti-bacterial agents" AND "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR hypodermoclysis OR "administration cutaneous" AND pharmacokinetics OR toxicity OR "drug toxicity" OR absorption OR "tissue distribution" OR "biological availability" OR "drug tolerance"
3	"anti-bacterial agents" OR "antibiotic agents" OR antibiotic OR antibacterial OR "antibiotic drugs" AND "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR hypodermoclysis OR "administration cutaneous" OR "superficial fascia" OR subcutaneously OR "subcutaneous route"
4	"anti-bacterial agents" OR "antibiotic agents" OR antibiotic OR antibacterial OR "antibiotic drugs" AND "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR hypodermoclysis OR "administration cutaneous" OR "superficial fascia" OR subcutaneously OR "subcutaneous route" AND pharmacokinetics OR toxicity OR "drug toxicity" OR absorption OR "tissue distribution" OR "biological availability" OR "drug tolerance"
5	"anti-bacterial agents" OR "antibiotic agents" OR antibiotic OR antibacterial OR "antibiotic drugs" AND "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR hypodermoclysis OR "administration cutaneous" OR "superficial fascia" OR subcutaneously OR "subcutaneous route" AND pharmacokinetics OR toxicity OR "drug toxicity" OR absorption OR "tissue distribution" OR "biological availability" OR "drug tolerance" OR pharmacokinetics OR bioavailability OR tolerance
6	"anti-bacterial agents" OR "antibiotic agents" OR antibiotic OR antibacterial OR "antibiotic drugs" AND "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR hypodermoclysis OR "administration cutaneous" OR "superficial fascia" OR subcutaneously OR "subcutaneous route"
7	"anti-bacterial agents" OR "antibiotic agents" OR antibiotic OR antibacterial OR "antibiotic drugs" AND "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR hypodermoclysis OR "administration cutaneous" OR "superficial fascia" OR subcutaneously OR "subcutaneous route" AND pharmacokinetics OR toxicity OR "drug toxicity" OR absorption OR "tissue distribution" OR "biological availability" OR "drug tolerance" OR bioavailability OR tolerance

Quadro 7 – Estratégia de busca utilizada com os descritores controlados e não controlados na base de dados PUBMED. Ribeirão Preto, 2011.

No cruzamento 1 foram localizados 671 estudos: 199 tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 75 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico; 32 eram estudos realizados com crianças; 359 eram estudos realizados com animais e 6 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram pré-selecionados; os outros estudos foram excluídos.

No cruzamento 2 foram localizados 135 estudos: 28 tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 17 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico; 88 eram estudos realizados com animais e 2 estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram pré-selecionados; os demais foram excluídos. Nesse momento, comparou-se a lista dos

estudos pré-selecionados nos cruzamentos 1 e 2 e constatou-se que os 2 estudos do cruzamento 2 eram repetidos em relação aos 6 estudos pré-selecionados no cruzamento 1. Portanto, os 2 estudos pré-selecionados no cruzamento 2 também foram excluídos.

Prosseguiu-se nas buscas através do cruzamento 3, no qual foram localizados 2.434 estudos: 532 tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 181 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico; 244 eram estudos realizados com crianças; 1.459 eram estudos realizados com animais e 18 estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram pré-selecionados, os demais foram excluídos. Nesse momento, observou-se que todos os estudos localizados através do cruzamento 1 também foram localizados no cruzamento 3. Assim, os 6 estudos pré-selecionados através do cruzamento 1 foram excluídos, pois estavam repetidos no cruzamento 3.

No cruzamento 4 foram localizados 507 estudos: 95 tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 31 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico; 43 eram estudos realizados com crianças; 334 eram estudos realizados com animais e 4 estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram pré-selecionados; os demais foram excluídos. Observou-se que todos os 4 estudos pré-selecionados através desse cruzamento também foram localizados através do cruzamento 3. Assim, esses 4 estudos também foram excluídos por serem repetidos.

Através do cruzamento 5 foram localizados 546 estudos: 102 tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 37 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico; 46 eram estudos realizados com crianças; 356 eram estudos realizados com animais e 5 estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram pré-selecionados; os outros foram excluídos. Comparou-se os estudos pré-selecionados nesse cruzamento com aqueles pré-selecionados no cruzamento 3 e constatou-se que tratavam de estudos repetidos, portanto, foram também excluídos.

Seguiu-se a busca através do cruzamento 6, no qual foram localizados 2.671 estudos: 501 tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 166 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico; 234 eram estudos realizados com crianças; 1.752 eram estudos realizados com animais e 18 estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram pré-

selecionados; os outros foram excluídos. Ao observar os estudos pré-selecionados nesse cruzamento, constatou-se que eram repetidos em relação aos estudos pré-selecionados no cruzamento 3, portanto, esses 18 estudos também foram excluídos.

Finalizando as buscas através dessa base de dados, prosseguiu-se ao cruzamento 7. Através dele foram localizados 822 estudos: 151 tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 47 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico; 69 eram estudos realizados com crianças; 546 eram estudos realizados com animais e 9 estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram pré-selecionados; os outros foram excluídos. Comparando-se os estudos pré-selecionados neste cruzamento, percebeu-se que eram repetidos em relação aos estudos pré-selecionados no cruzamento 3, portanto, esses 9 estudos também foram excluídos.

Em resumo: nesta base de dados localizaram-se 2.671 estudos através de todos os cruzamentos, sendo que 2.653 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão previamente definidos e 18 foram elegíveis.

Em sequência, foi realizada a busca na base de dados LILACS (Quadro 8), na qual não foram inseridos limites. Nos cruzamentos 1 e 3, foram localizados 2 artigos (1 em cada cruzamento) por meio das diferentes combinações entre os descritores, dos quais, após leitura dos títulos e resumos, constatou-se que eram o mesmo estudo e abordavam o uso de outro tipo de medicamento que não era antibiótico; por isso foram excluídos. Nos cruzamentos 2, 4 e 5 não foi localizado nenhum estudo.

Nº	CRUZAMENTOS
1	"agentes antibacterianos" AND "tela subcutânea" OR hipodermóclise OR "injeções subcutâneas" OR "infusões subcutâneas"
2	"agentes antibacterianos" AND "tela subcutânea" OR hipodermóclise OR "injeções subcutâneas" OR "infusões subcutâneas" AND farmacocinética OR absorção OR "absorção cutânea" OR "distribuição tecidual" OR "teste de sensibilidade microbiológica" OR "disponibilidade biológica" OR "toxicidade de drogas" OR toxicidade
3	"agentes antibacterianos" OR antibacterianos OR antibiótico OR "medicamentos antibióticos" AND "tela subcutânea" OR hipoderme OR "fáscia superficial" OR "tecido subcutâneo" OR hipodermóclise OR "injeções subcutâneas" OR "infusões subcutâneas" OR "via subcutânea"
4	"agentes antibacterianos" OR antibacterianos OR antibiótico OR "medicamentos antibióticos" AND "tela subcutânea" OR hipoderme OR "fáscia superficial" OR "tecido subcutâneo" OR hipodermóclise OR "injeções subcutâneas" OR "infusões subcutâneas" OR "via subcutânea" AND farmacocinética OR "cinética de drogas" OR absorção OR "absorção cutânea" OR "distribuição tecidual" OR "teste de sensibilidade microbiológica" OR "disponibilidade biológica" OR biodisponibilidade OR "toxicidade de drogas" OR "reações adversas aos medicamentos" OR toxicidade
5	"agentes antibacterianos" OR antibacterianos OR antibiótico OR "medicamentos antibióticos" AND "tela subcutânea" OR hipoderme OR "fáscia superficial" OR "tecido subcutâneo" OR hipodermóclise OR "injeções subcutâneas" OR "infusões subcutâneas" OR "via subcutânea" AND farmacocinética OR "cinética de drogas" OR absorção OR "absorção cutânea" OR "distribuição tecidual" OR "teste de sensibilidade microbiológica" OR "disponibilidade biológica" OR biodisponibilidade OR "toxicidade de drogas" OR "reações adversas aos medicamentos" OR toxicidade

Quadro 8 – Estratégia de busca utilizada com os descritores controlados e não controlados na base de dados LILACS. Ribeirão Preto, 2011.

Em resumo: nesta base de dados, localizou-se 1 estudo através de todos os cruzamentos, que foi excluído por não atender aos critérios de inclusão previamente definidos. Nenhum estudo foi elegível nesta base de dados.

Em seguida, foi efetuada a busca na base de dados EMBASE (Quadro 9). Foram utilizados os seguintes limites: adultos e idosos, humanos e utilização da ferramenta que bloqueia a busca concomitante na base MEDLINE, uma vez que essa base de dados já havia sido pesquisada.

N	CRUZAMENTOS
1	"antibiotic agent" AND "subcutaneous tissue" OR "subcutaneous drug administration" OR hypodermoclysis
2	"antibiotic agent" AND "subcutaneous tissue" OR "subcutaneous drug administration" OR hypodermoclysis AND pharmacokinetics OR "drug toxicity" OR "drug absorption" OR "drug bioavailability" OR "drug tolerance"
3	"antibiotic agent" OR antibiotic OR antibacterial AND "subcutaneous tissue" OR "subcutaneous drug administration" OR hypodermoclysis OR " subcutaneous fat " OR subcutaneously OR " subcutaneous route "
4	"antibiotic agent" OR antibiotic OR antibacterial AND "subcutaneous tissue" OR "subcutaneous drug administration" OR hypodermoclysis OR " subcutaneous fat " OR subcutaneously OR " subcutaneous route " AND pharmacokinetics OR "drug toxicity" OR "drug absorption" OR "drug bioavailability" OR "drug tolerance"
5	"antibiotic agent" OR antibiotic OR antibacterial AND "subcutaneous tissue" OR "subcutaneous drug administration" OR hypodermoclysis OR " subcutaneous fat " OR subcutaneously OR " subcutaneous route " AND pharmacokinetics OR "drug toxicity" OR "drug absorption" OR "drug bioavailability" OR "drug tolerance" OR toxicity OR absorption OR tolerance
6	"antibiotic agent" OR antibiotic OR antibacterial AND " subcutaneous tissue " OR " subcutaneous drug administration " OR hypodermoclysis OR " subcutaneous fat " OR subcutaneously OR " subcutaneous route " AND pharmacokinetics OR " drug toxicity " OR " drug absorption " OR " drug bioavailability " OR " drug tolerance " OR toxicity OR absorption OR tolerance

Quadro 9 – Estratégia de busca utilizada com os descritores controlados e não controlados na base de dados EMBASE. Ribeirão Preto, 2011.

Através do cruzamento 1, foram localizados 1.469 estudos e introduziram-se novos descritores controlados. No cruzamento 2, foram localizados 79 estudos: 32 tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 45 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico. Apesar da inclusão de limites, 1 estudo mencionava abordagem com crianças e 1 estudo atendeu aos critérios de inclusão e foi pré-selecionado; os outros estudos foram excluídos.

No cruzamento 3, foram localizados 2.255 estudos e introduziram-se novos descritores controlados. Seguiu-se o cruzamento 4, onde foram localizados 110 estudos: 34 tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 62 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico e 4 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram pré-selecionados; os outros estudos foram excluídos. Observou-se que o estudo pré-selecionado no cruzamento 2 era repetido em relação aos estudos pré-selecionados através do cruzamento 4, por isso, este estudo também foi excluído.

Através do cruzamento 5, foram localizados 646 estudos: 261 estudos tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração

SC; 369 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico. Apesar da inclusão de limites, 12 estudos mencionavam abordagem com crianças e 4 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram pré-selecionados; os outros estudos foram excluídos. Observou-se que os estudos pré-selecionados nesse cruzamento eram repetidos em relação aos estudos pré-selecionados através do cruzamento 4, por isso, esses estudos também foram excluídos.

Finalmente, foi realizado o cruzamento 6, onde localizaram-se 1.822 estudos: 762 estudos tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 1.041 utilizavam outro tipo de medicamento que não era antibiótico. Apesar da inclusão de limites, 15 estudos mencionavam abordagem com crianças e 4 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram pré-selecionados; os outros estudos foram excluídos. Observou-se que os estudos pré-selecionados nesse cruzamento eram repetidos em relação aos estudos pré-selecionados através do cruzamento 4, por isso, esses estudos também foram excluídos.

Em resumo: nesta base de dados localizaram-se 1.822 estudos através de todos os cruzamentos, sendo excluídos 1.818 por não atenderem aos critérios de inclusão previamente definidos e 4 estudos foram elegíveis.

Na consulta à base de dados CINAHL (Quadro 10), foi inserida como limite a exclusão de registros no MEDLINE, pois esta base de dados já havia sido pesquisada. Através do cruzamento 1, obteve-se 1 (um) estudo que foi excluído, pois tratava de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC. No cruzamento 3, foram localizados 4 estudos, sendo 3 sobre outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC e 1 sobre outro tipo de medicamento que não era antibiótico, sendo um deles o mesmo localizado no cruzamento 1. Assim, todos foram excluídos. No cruzamento 4, obteve-se 27 estudos, sendo 4 já localizados no cruzamento 3 e os 24 estudos restantes tratavam de outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC, portanto, todos foram excluídos. No cruzamento 6, foram identificados 5 estudos, sendo 4 já repetidos no cruzamento 3, e 1 estudo sobre outro tipo de medicamento que não era antibiótico. Assim foram todos excluídos. No cruzamento 7, foram localizados 8 estudos, todos abordando outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC, sendo que 5 deles já haviam sido localizados no cruzamento 6. Nos cruzamentos 2 e 5, não foi localizado nenhum estudo.

Nº	CRUZAMENTOS
1	antibiotics AND "adipose tissue distribution" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR "adipose tissue" OR hypodermoclysis
2	antibiotics AND "adipose tissue distribution" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR "adipose tissue" OR hypodermoclysis AND "pharmacokinetics" OR "drug toxicity" OR "absorption" OR "biological availability" OR "metabolic clearance rate" OR "drug tolerance"
3	antibiotics OR "antibacterial agents" OR antibacterials OR antimicrobial AND "adipose tissue distribution" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR "adipose tissue" OR hypodermoclysis
4	antibiotics OR "antibacterial agents" OR antibacterials OR antimicrobial AND "adipose tissue distribution" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR "adipose tissue" OR hypodermoclysis OR "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR subcutaneously OR "subcutaneous route"
5	antibiotics OR "antibacterial agents" OR antibacterials OR antimicrobial AND "adipose tissue distribution" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR "adipose tissue" OR hypodermoclysis OR "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR subcutaneously OR "subcutaneous route" AND pharmacokinetics OR "drug toxicity" OR absorption OR "biological availability" OR "metabolic clearance rate" OR "drug tolerance"
6	antibiotics OR "antibacterial agents" OR antibacterials OR antimicrobial AND "adipose tissue distribution" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR "adipose tissue" OR hypodermoclysis OR "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR subcutaneously OR "subcutaneous route" AND pharmacokinetics OR toxicity OR "drug toxicity" OR absorption OR "tissue distribution" OR "biological availability" OR bioavailability OR "metabolic clearance rate" OR "drug tolerance" OR tolerance
7	antibiotics OR "antibacterial agents" OR antibacterials OR antimicrobial AND "adipose tissue distribution" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR "adipose tissue" OR hypodermoclysis OR "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR subcutaneously OR "subcutaneous route" AND pharmacokinetics OR toxicity OR "drug toxicity" OR absorption OR "tissue distribution" OR "biological availability" OR bioavailability OR "metabolic clearance rate" OR "drug tolerance" OR tolerance

Quadro 10 – Estratégia de busca utilizada com os descritores controlados e não controlados na base de dados CINAHL. Ribeirão Preto, 2011.

Em resumo: nesta base de dados foram localizados 27 estudos diferentes através de todos os cruzamentos, que foram excluído por não atenderem aos critérios de inclusão previamente definidos. Todos os estudo tiveram seus títulos e resumos lidos para avaliação e possível inclusão na amostra. Nenhum estudo foi elegível nesta base de dados.

A busca efetuada na base de dados Cochrane utilizou os mesmos descritores controlados do vocabulário MeSH, além dos descritores não controlados utilizados na base de dados PUBMED, conforme o Quadro 11. Nesta base de dados não foram inseridos limites. Pelo cruzamento 1 localizaram-se 58 estudos: 54 deles abordavam

outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC; 2 tratavam de outro tipo de medicamento que não era antibiótico; 1 estudo foi realizado em crianças e apenas 1 estudo foi pré-selecionado. No cruzamento 2, localizaram-se 7 estudos: 6 deles sobre outros procedimentos ou tratamentos não relacionados à administração SC. Destes, 3 já haviam sido localizados no cruzamento 1. O estudo restante atendeu aos critérios de inclusão e também foi pré-selecionado. Em cada um dos cruzamentos 1 e 2 foi pré selecionado 1 estudo por meio das diferentes combinações entre os descritores. Após leitura dos títulos e resumos, constatou-se que tratavam de estudos repetidos; assim, um deles foi excluído.

Nº	CRUZAMENTOS
1	"anti-bacterial agents" OR "antibiotic agents" OR antibiotic OR antibacterial OR "antibiotic drugs" AND "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR hypodermoclysis OR "administration cutaneous" OR "superficial fascia" OR subcutaneously OR "subcutaneous route"
2	"anti-bacterial agents" OR "antibiotic agents" OR antibiotic OR antibacterial OR "antibiotic drugs" AND "subcutaneous fat" OR "subcutaneous tissue" OR "infusions subcutaneous" OR "injections subcutaneous" OR hypodermoclysis OR "administration cutaneous" OR "superficial fascia" OR subcutaneously OR "subcutaneous route" AND pharmacokinetics OR toxicity OR "drug toxicity" OR absorption OR "tissue distribution" OR "biological availability" OR "drug tolerance" OR bioavailability OR tolerance

Quadro 11 – Estratégia de busca utilizada com os descritores não controlados na base de dados Cochrane. Ribeirão Preto, 2011.

Em resumo: nesta base de dados foram localizados 61 estudos diferentes através de todos os cruzamentos, com a exclusão de 60 e a eleição de 1 estudo que atendeu aos critérios de inclusão previamente definidos. Todos os estudos tiveram seus títulos e resumos lidos para avaliação e possível inclusão na amostra.

Depois de finalizadas as estratégias de busca, procedeu-se à conferência dos 21 estudos eleitos para compor a amostra do presente estudo. Constatou-se que na base de dados PUBMED, dos 18 estudos pré-selecionados, 2 eram repetidos na própria base e foram excluídos, perfazendo a amostra desta base de dados, 16 estudos. Na base de dados EMBASE, onde foram pré-selecionados 3 estudos, 2 deles eram duplicados em relação à base de dados PUBMED, por isso foram excluídos, perfazendo a amostra desta base de dados, 1 (um) estudo. A base de dados COCRHANE permitiu pré-selecionar 1 estudo que também era duplicado em relação à base de dados PUBMED e foi excluído. A Figura 3 mostra de forma esquemática a amostragem desta revisão integrativa.

Figura 3 – Amostragem da presente revisão integrativa. Ribeirão Preto, 2011.

Os 17 estudos selecionados foram obtidos pelo acesso às revistas eletrônicas disponíveis no Sistema Integrado de Bibliotecas Integradas da Universidade de São Paulo (SIBi/USP) e no portal de periódicos CAPES, sendo o acesso a esses sistemas livre e gratuito para os usuários de instituições conveniadas. Os estudos também foram reproduzidos dos periódicos impressos disponíveis na Biblioteca Central da Universidade de São Paulo do Campus de Ribeirão Preto, e os que não estavam disponíveis no Brasil foram solicitados ao Serviço de Comutação Bibliográfica dessa mesma instituição.

De posse dos artigos, iniciou-se a leitura dos mesmos. Aqueles escritos na língua francesa foram submetidos a dois tradutores independentes: um brasileiro e professor do idioma e outro nativo, a fim de diminuir possíveis diferenças de tradução.

4.3 Extração dos dados dos estudos primários

Na terceira etapa, após a leitura criteriosa dos estudos incluídos nesta revisão integrativa, foi feita a extração dos dados dos estudos de maneira sistematizada utilizando um instrumento (Anexo A) idealizado e validado por Ursi (2005), usado também por Silveira (2008) e Lopes (2009).

Esse instrumento contém questões abertas e fechadas e é composto por 5 itens:

- 1 – Identificação (título do artigo, título do periódico, autores, país, idioma e ano de publicação);
- 2 – Instituição sede do estudo;
- 3 – Tipo de revista científica;
- 4 - Características metodológicas do estudo (tipo de publicação, objetivo ou questão da investigação, amostra, critérios de inclusão e exclusão, tratamento dos dados, intervenções realizadas, resultados evidenciados, análise, implicações, conclusões e nível de evidência);
- 5 - Avaliação do rigor metodológico (clareza na descrição da trajetória metodológica empregada, identificação de limitações ou vieses).

Para cada estudo foi utilizada uma cópia idêntica do instrumento original e cada um dos itens acima foi preenchido com os dados extraídos dos estudos pela pesquisadora principal.

Em seguida, foi feita a avaliação de cada estudo em relação ao delineamento, o nível de evidência e a qualidade metodológica dos estudos identificados como ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC).

4.4 Avaliação dos estudos selecionados

Quanto ao delineamento de pesquisa dos artigos, a análise foi fundamentada nos conceitos descritos por Polit, Beck e Hungler (2004) e nas abordagens epidemiológicas de Gordis (2010) e Medronho (2009).

Quanto ao nível de evidências, optou-se pela classificação proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2011), que possui sete níveis hierárquicos de evidências e engloba estudos com abordagens metodológicas quantitativas e qualitativas. Foram considerados como evidência de natureza forte, moderada ou fraca de acordo com o delineamento e o rigor metodológico empregados nos estudos analisados, conforme apresentado no Quadro 12.

NÍVEL	FORÇA DE EVIDÊNCIA
I forte	Evidência proveniente de uma revisão sistemática ou metanálise de todos os ECRC
II forte	Evidência obtida de ensaios clínicos randomizados controlados bem delineados
III moderada	Evidência obtida de ECRC bem delineados sem randomização
IV moderada	Evidência proveniente de estudo caso-controle bem delineados e estudo de coorte
V fraca	Evidência proveniente de revisão sistemática de estudos qualitativos e descritivos
VI fraca	Evidência derivada de um único estudo descritivo ou qualitativo
VII fraca	Evidência oriunda da opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas

Fonte: MELNYK, B.M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice and cultivating a spirit of inquiry. In: **Evidence-based practice in nursing & healthcare**. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p. 12.

Quadro 12 – Sistema de classificação dos níveis hierárquicos de evidências (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011).

Quanto à análise da qualidade metodológica dos ECRCs selecionados nesta revisão integrativa, utilizou-se a Escala de Jadad (JADAD et al., 1996) (Anexo B), que é um instrumento de medida desenvolvido para avaliar a qualidade dos ECRCs na investigação de dor, mas tem aplicação em outras áreas da medicina. É simples, curto, confiável, validado e possui três questões:

1. O ensaio clínico é descrito como randomizado?
2. O ensaio clínico é descrito como duplo cego?
3. No ensaio clínico são descritas as perdas e abandonos dos participantes?

Na primeira etapa de aplicação do instrumento, para cada resposta afirmativa aos itens acima atribui-se um ponto, ou seja, o ensaio clínico pode receber 3 pontos até esse momento de avaliação.

Na segunda etapa, atribui-se um ponto na primeira questão quando o método de randomização foi descrito e apropriado, e mais um ponto na segunda questão se o método de duplo cego foi descrito e apropriado. Quando o método de randomização foi descrito e inapropriado, retira-se um ponto da primeira questão, e mais um ponto é retirado da segunda questão quando o método de duplo cego foi descrito e inapropriado.

O escore da Escala de Jadad varia de 0 a 5. Sendo 0-2 - escore baixo; 3 - escore moderado; 4-5 - escore alto. Valores crescentes indicam melhor qualidade.

Nesta revisão integrativa, ele foi aplicado pela pesquisadora principal seguindo exatamente as etapas descritas para todos os estudos classificados como ECRCs.

Assim finalizou-se a terceira etapa desta revisão integrativa. As etapas 4, 5 e 6 que são: categorização dos dados, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento evidenciado serão apresentadas a seguir.

5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

O universo desta revisão integrativa totalizou 17 publicações, das quais 16 foram localizadas na base de dados PUBMED - base com maior predominância de localização dos estudos, e 1 na EMBASE. Localizou-se concomitantemente 2 publicações nas bases de dados PUBMED e EMBASE e 1 publicação nas bases de dados PUBMED, EMBASE e COCHRANE.

No Quadro 13, são apresentados os dados relacionados aos 17 estudos (Apêndice A) em relação a base de dados, ano de publicação, país de origem, idioma no qual foi publicado, periódico, título e autoria. Foram organizados em ordem decrescente em relação ao ano de publicação e numerados de 1 a 17.

Nº do estudo	Base de dados	Ano	País de origem	Idioma	Periódico	Título	Autores
1	PUBMED	2010	França	Inglês	Antimicrobial agents and chemotherapy	Pharmacokinetics of Ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients	Frasca, D.; Marchand, S.; Petitpas, F.; Dahyot-Fizelier, C.; Cauet, W.; Mimoz, O.
2	PUBMED	2010	Estados Unidos	Inglês	Current medical research & opinion	Safety and pharmacokinetics of subcutaneous Ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers	Harb, G.; Lebel, F.; Battikha, J.; Thackara, J. W.
3	PUBMED	2009	França	Francês	La presse medicale	Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée	Robelet, A.; Caruba, T.; Corvol, A.; Bégué, D.; Gisselbrecht, M.; Saint-Jean, O.; Prognon, P.
4	PUBMED EMBASE	2005	Estados Unidos	Inglês	Journal of pain and symptom management	Subcutaneous administration of Cefepime	Walker, P.; Neuhauser, M. N.; Tam, V. H.; Willey, J. S.; Palmer, J. L.; Bruera, E.; Prince, R. A.
5	PUBMED EMBASE COCHRANE	2003	França	Inglês	Intensive care medicine	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous Teicoplanin in critically ill patients without vasopressors	Barbot, A.; Venisse, N.; Rayeh, F.; Bouquet, S.; Mimoz, O.
6	EMBASE	2000	França	Francês	La revue de gériatrie	Étude pharmacoclinique comparative de la Ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse chez la personne âgée	Melin-Coviaux, F.; Hary, L.; Hurtel, A. S.; Andrejak, M.; Grumbach, Y.

Nº do estudo	Base de dados	Ano	País de origem	Idioma	Periódico	Título	Autores
7	PUBMED EMBASE	1996	Canadá	Inglês	British journal of clinical pharmacology	Single-dose pharmacokinetics of Ampicilin and Tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers	Champoux, N.; Du Souich, P.; Ravaoarinoro, M.; Phaneuf, D.; Latour, J.; Cusson, J. R.
8	PUBMED	1993	França	Francês	La presse medicale	Nécroses cutanées après injections sous-cutanées d'Amikacine	Platin, P.; Mahe, M.; Le Noach, E.; Le Roy, J. P.
9	PUBMED	1988	França	Francês	Pathologie-biologie	Étude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la Ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée	Bricaire, F.; Castaing, J. L.; Pocidalo, J. J.; Vilde, J. L.
10	PUBMED	1987	França	Francês	La presse medicale	Vascularite cutanée localisée induite par La Nétilmicine sous-cutanée	Bernard, P.; Paris, H.; Catanzano, G.; Bonnetblanc, J. M.
11	PUBMED	1985	França	Francês	Annales de dermatologie et de venerologie	Lésions nécrotiques par injections sous-cutanées de Gentamicine et de Sisomicine	Duterque, M.; Hubert-Asso, A. M.; Corrad, A.
12	PUBMED	1985	Alemanha	Inglês	Chemotherapy	Comparative pharmacokinetics of Ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration	Borner, K.; Lode, H.; Hampel, B.; Pfeuffer, M.; Koeppe, P.
13	PUBMED	1985	França	Francês	Therapie	Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine	Doutre, M. S.; Beylot, C.; Vendeau-Busquet, M.; Bioulac-Sage, P.
14	PUBMED	1984	França	Francês	La presse medicale	Nécroses cutanées induites par la Gentamicine sous-cutanée	Tailandier, J.; Manjgand, G.; Dumont, D.
15	PUBMED	1984	França	Francês	La presse medicale	Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine	Penso, D.; Delfraissy, J. F.; Pham Van, T.; Dormont, J.
16	PUBMED	1980	França	Francês	Annales de dermatologie et de venerologie	Vasculite cutanée à la Gentamicine	Bonnetblanc, J. M.; Gilbert, B.; Michel, J. P.
17	PUBMED	1979	França	Francês	La nouvelle presse medicale	Pharmacocinétique comparée de l'Amikacine après administration intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée	Leng, B.; Saux, M. C.; Latrille, J.

Quadro 13 - Publicações agrupadas quanto a: número do estudo, base de dados, ano de publicação, país de origem, idioma no qual foi publicado, periódico, título e autoria. Ribeirão Preto, 2011.

Em relação ao ano de publicação, observam-se oscilações no número de artigos entre três décadas: 9 estudos foram publicados na década de 80, 3 na década de 90 e 5 entre os anos 2000 e 2010.

Tais oscilações podem ser esclarecidas pelos acontecimentos históricos no desenvolvimento das terapias parenterais, quando a terapia IV despontava com um grande desenvolvimento científico e tecnológico, principalmente relacionado aos cateteres (FULCHER; FRAZIER, 2007). Na década de 80, ainda eram relatados casos de complicações graves e desencorajadores relacionados ao uso da via SC que, aliado ao sucesso e aos avanços na terapia IV, contribuíram para uma diminuição no interesse por essa via de administração na década posterior. Consequentemente, constatou-se uma diminuição no número de publicações de estudos sobre essa temática nos anos 90. O discreto aumento posterior remete ao reinício da propagação do uso da via SC de forma sistematizada. E é razoável considerar que, quando um procedimento se torna mais difundido, a preocupação com os cuidados relacionados a ele também tende a ser crescente; consequentemente, as pesquisas despontam de forma mais expressiva.

Quanto ao país de origem, a maioria dos estudos foi proveniente da França, com 13 publicações, seguida dos Estados Unidos, com 2 e Canadá e Alemanha, com 1 publicação cada um. Observou-se uma predominância do idioma francês em 11 estudos contra 6 no idioma inglês. Entretanto, considerou-se que, se os resultados desses estudos fossem publicados em um idioma de maior divulgação, facilitaria e ampliaria o acesso a um número maior de pessoas da comunidade científica. Não se encontrou justificativa para o predominante interesse dos franceses sobre essa temática.

Verificou-se que o periódico de maior publicação foi o *La Presse Médicale*, com 5 estudos. Trata-se de uma das mais importantes revistas médicas francesas, constituída por um corpo editorial criterioso, com publicações de referência para pesquisa clínica na área da saúde e informações dos principais avanços diagnósticos e terapêuticos nas principais especialidades médicas. No periódico *Annales de Dermatologie et de Venereologie* foram publicados 2 estudos e 10 publicações foram em periódicos diversos, dentre eles o *Journal of Pain and Symptom Management*, que é a revista científica oficial da *American Academy of Hospice and Palliative Medicine*, da *National Hospice and Palliative Care Organization* e do *U.S. Cancer Pain Relief Committee*. Observa-se a preocupação

dos autores em divulgar os resultados de suas pesquisas em revistas de excelente qualidade e abrangência, com conteúdos voltados aos profissionais de saúde.

Ressalta-se que na maioria dos estudos não foi possível definir claramente a categoria profissional dos autores, uma vez que era relatado apenas o departamento a que pertenciam. Entretanto, em nenhum dos 17 estudos percebeu-se menção de departamentos de enfermagem, sendo médicos e farmacêuticos os mais citados nos estudos. Essa percepção traz à tona a lacuna sobre essa temática na área da enfermagem e evidencia a necessidade de maior aproximação do enfermeiro dessa área de conhecimento, já que é ele quem realiza o procedimento de instalação dos dispositivos, administra os medicamentos, avalia as condições de acesso vascular e monitora as reações locais no paciente.

5.1 Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa

A síntese dos estudos incluídos nesta revisão integrativa são apresentados a seguir agrupados de acordo com os delineamentos metodológicos a fim de possibilitar a discussão. Foram colocados em ordem decrescente ao ano de publicação.

O ECRC é um tipo de estudo prospectivo com delineamento de pesquisa experimental, que tem as seguintes características: comparação do efeito e do valor de uma intervenção ou tratamento; aleatorização (randomização) dos sujeitos participantes da pesquisa às condições de controle ou experimento; heterogeneidade da amostra e coleta de dados durante um longo período (POLIT; BECK; HUNGLER, 2004). Segundo Medronho (2009), essa é considerada a melhor fonte de determinação da eficácia de uma intervenção ou tratamento. Os estudos 2, 5, 6 e 12 são ECRCs com nível de evidência II e as sínteses desses estudos encontram-se nos Quadros 14, 15, 16 e 17.

N ° 2 – TÍTULO: Safety and pharmacokinetics of subcutaneous Ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers.	
AUTORES: Harb, G.; Lebel, F.; Battikha, J.; Thackara, J. W.	
PERIÓDICO: Current medical research & opinion (2010)	
OBJETIVO: Comparar a farmacocinética e a segurança do Ceftriaxona administrado por via SC em diferentes doses de concentração precedido por hialuronidase recombinante humana (rHuPH20) e por placebo salino ou administração IV de Ceftriaxona.	
DETALHAMENTO METODOLÓGICO: N=54 indivíduos divididos em duas partes. Parte 1: N=24 (6 mulheres e 18 homens com médias e desvio padrão de idade $41,7 \pm 12,1$; peso $80,8 \pm 16,6$ e altura $1,75 \pm 8,6$). Foram divididos em grupos de 3 e cada grupo recebeu 1 g de Ceftriaxona SC em concentrações crescentes de 10 a 350 mg/ml, e 2 g de Ceftriaxona SC na concentração de 200 mg/ml a fim de determinar a concentração de tolerância máxima (MTC). Antes da administração de Ceftriaxona, foi administrado 1 ml de soro fisiológico 0,9% ou hialuronidase local. Avaliações foram feitas após cada etapa do estudo a fim de identificar a toxicidade limitante de tratamento (TLT). Parte 2: N=30 (5 mulheres e 25 homens com média e desvio padrão de idade $34,5 \pm 10,3$; peso $79,3 \pm 11,3$ e altura $1,72 \pm 9,1$). Receberam Ceftriaxona por via SC e IV divididos em 3 braços: em 2 os participantes receberam Ceftriaxona SC precedido de placebo salino ou hialuronidase administrados conforme a Parte 1, e em 1 eles receberam Ceftriaxona IV. Essa fase foi <i>crossover</i> no qual foi estabelecida uma sequência de tratamento em que os pacientes receberam todos os tratamentos possíveis. A MTC de dose <u>para SC</u> foi determinada como 1 g de Ceftriaxona (a mesma concentração e forma de administração determinadas na parte 1 do estudo). <u>Para IV</u> , foi usada a concentração de dose observada no rótulo do produto. Amostras de sangue foram colhidas antes e após as administrações SC e IV na parte 2 para avaliação dos seguintes parâmetros farmacocinéticos: AUC, $C_{máx}$, $t_{máx}$ e tempo de meia-vida. A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas até 7 dias após a última dose através de escalas: dor, edema, eritema, equimose, prurido, sensibilidade, erupção cutânea e lesões não papulares. Foi utilizada estatística descritiva para análise das concentrações plasmáticas de Ceftriaxona; as diferenças entre o $t_{máx}$ foram avaliadas através do teste não paramétrico de Wilcoxon. Nível de significância adotado: $P < 0,05$.	
RESULTADOS: Todos os participantes da Parte 1 completaram o tratamento. Na Parte 2, 1 participante retirou o termo de consentimento e foi excluído do estudo. N=53. Nenhum participante da parte 1 participou da parte 2. Parte 1. Dosagens diferentes e maiores foram utilizadas a fim de determinar a dose de concentração segura e não se observou nenhuma TLT em qualquer concentração de Ceftriaxona com placebo salino ou com hialuronidase. A dose de 1 g de Ceftriaxona na concentração de 350 mg/ml SC foi considerada segura e utilizada como MTC na parte 2 do estudo. As concentrações de Ceftriaxona variando de 10 a 350 mg/ml foram geralmente bem toleradas por via SC. Todos os sujeitos experimentaram pelo menos 1 EA: 7,8% de severidade moderada e 93,8% leve. Os mais comuns foram dor (96% - placebo salino e 100% - hialuronidase), edema (79% e 8%), eritema (38% e 38%) e reações no sítio de infusão (17% e 21%). Edema foi o menos frequente, menos severo e o de menor duração com hialuronidase. A maioria dos EAs no sítio da infusão resolveram dentro de 1 dia e todos sem sequelas. Nenhum EA severo foi notificado. Parte 2. Todos os participantes também experimentaram ao menos 1 EA após Ceftriaxona SC com placebo salino e hialuronidase, e 76% tiveram ao menos 1 EA após Ceftriaxona IV. Foram 98,5% de eventos leves e 1,55% de severidade moderada. Os EAs foram os mesmos relatados na Parte 1, além de equimoses com a administração IV. 100% dos indivíduos relataram dor local por via SC comparados com 31% pela via IV. Todos os episódios de reação no sítio de infusão foram leves e a maioria resolveu dentro de 1 hora. Aspectos farmacocinéticos mostraram que a $C_{máx}$ média de Ceftriaxona foi maior para a administração IV do que SC quando comparadas. Por via SC: a $C_{máx}$ com hialuronidase foi 12% maior do que com o placebo salino. A mediana do $t_{máx}$ foi 1 hora antes com hialuronidase do que com o placebo salino. O tempo de meia-vida foi comparável nos dois esquemas SC. Testes de bioequivalência das AUCs foram também comparáveis entre os dois esquemas. Por via IV: o $t_{máx}$ foi significativamente menor por via SC nos dois esquemas e as $C_{máx}$ foram maiores, fatos já esperados, indicando que a via SC tem absorção mais lenta, mas com manutenção da concentração. O tempo de meia-vida foi comparável entre os três esquemas, assim como a comparação das razões entre as AUCs. Os testes padrão de bioequivalência foram equivalentes nos três esquemas.	
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES: Embora tenha sido observada uma disponibilidade do medicamento para a circulação significativamente mais lenta pela via SC se comparada com a via IV, no geral, o tempo de permanência na circulação e as características de eliminação foram semelhantes nos três esquemas. Esses resultados fortalecem estudos prévios sobre a segurança e a eficácia, apoiando a administração de Ceftriaxona SC.	
ECRC - Nível de Evidência: II	JADAD: 3 (qualidade moderada)

Quadro 14 – Síntese do estudo 2 com delineamento experimental (ECRC).

N ° 5 – TÍTULO: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous Teicoplanin in critically ill patients without vasopressors.	
AUTORES: Barbot, A.; Venisse, N.; Rayeh, F.; Bouquet, S.; Mimos, O.	
PERIÓDICO: Intensive care medicine (2003)	
OBJETIVO: Comparar os parâmetros farmacocinéticos da Teicoplanina IV ou SC no plasma de pacientes cirúrgicos internados em unidade de terapia intensiva (UTI).	
DETALHAMENTO METODOLÓGICO: N=12 pacientes com suspeita de infecção nosocomial por germes sensíveis à Teicoplanina (sendo 8 homens e 4 mulheres com mediana de idade de 49 anos [18-75], peso 69 [42-96] e índice de massa corporal 23 [16-28]). A Teicoplanina foi administrada em todos os pacientes numa dose de ataque de 6 mg/kg a cada 12 horas por 48 horas por via IV e em seguida (no 3º dia) uma dose diária de manutenção de 6 mg/kg por via SC ou IV, de maneira que todos os pacientes receberam antibiótico através das duas vias de administração. No 4º dia, os pacientes foram randomizados em 2 grupos. No grupo 1, o estudo da farmacocinética para a via IV foi feita no dia da randomização e os da via SC no dia seguinte. No grupo 2, os estudos farmacocinéticos foram realizados em ordem inversa. A administração da Teicoplanina foi então continuada por via IV até o final do tratamento para ambos os grupos. Foram colhidas amostras de sangue e analisados os seguintes aspectos farmacocinéticos: $C_{\max}$, $t_{\max}$, AUC e depuração aparente total. O principal aspecto farmacodinâmico analisado foi a proporção do intervalo de dosagem durante o qual a concentração de Teicoplanina plasmática excede o valor-alvo de 10 microgramas/ml ($t > MIC$) e a razão de AUC para 10 (AUC/MIC). A MIC foi estimada em 10 microgramas/ml. A tolerância local foi avaliada durante as 24 horas após a administração do antibiótico por via SC quanto à presença de dor, eritema, prurido, hematoma ou necrose. Foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparar as diferenças entre as estimativas dos parâmetros farmacocinéticos obtidos com os dois grupos de administração, e o teste de Spearman para o cálculo da correlação entre as estimativas do parâmetro farmacocinético e o nível de albumina no soro. Nível de significância adotado: $P < 0,05$.	
RESULTADOS: Globalmente, não houve diferença significativa em qualquer dos parâmetros farmacocinéticos entre os pacientes do grupo 1 e 2, mas foram observadas diferenças interindividuais grandes e imprevisíveis nesse grupo pequeno. Em um paciente, observou-se AUC aproximadamente 40% menor por via SC do que por via IV e em outros três, esses índices de sucesso foram muito baixos. No início do estudo farmacocinético, as concentrações de Teicoplanina no plasma não diferiram significativamente entre as vias SC e IV. As concentrações subsequentes foram maiores com a via IV apenas durante as primeiras 3 horas. A correlação entre os níveis séricos de albumina e a $C_{\max}$ (SC ou IV) permitiu concluir que independentemente da via de administração, os níveis baixos de albumina induzem a níveis baixos de antibiótico no plasma e a níveis altos de depuração aparente total. O $t_{\max}$ e as $C_{\max}$ significativamente maiores por via SC nos dois grupos são fatos já esperados, indicando que a via SC tem absorção mais lenta, mas com manutenção da concentração. Os valores de AUC não foram significativamente mais baixos após administração por via SC. Apenas 1 paciente apresentou dor e eritema local devido ao uso da água destilada como diluente e não o soro fisiológico pela via SC. Pela via IV, nenhuma complicação local ou sistêmica foi observada.	
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES: A mudança para a via SC após um curto período de terapia IV, pode ser uma estratégia a ser considerada em pacientes criticamente enfermos sem uso de vasopressores, desde que os dois modos de administração rendam índices comparáveis de sucesso terapêutico. Por ser bem tolerada, essa via pode ser interessante para o uso em pacientes sépticos, que necessitam de tratamento a longo prazo ou sem a possibilidade de acesso IV.	
ECRC - Nível de Evidência: II	JADAD: 1 (baixa qualidade)

Quadro 15 – Síntese do estudo 5 com delineamento experimental (ECRC).

N ° 6 – TÍTULO: Étude pharmaco-clinique comparative de la Ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse chez la personne âgée.	
AUTORES: Melin-Coviaux, F.; Hary, L.; Hurtel, A. S.; Andrejak, M.; Grumbach, Y.	
PERIÓDICO: La revue de gériatrie (2000)	
OBJETIVO: Avaliar a eficácia da Ceftriaxona por via SC comparativamente à via IV na dose de 1 g/dia por 7 dias, em idosos com infecção respiratória (ITR) baixa não complicada.	
DETALHAMENTO METODOLÓGICO: N=25 indivíduos (9 homens e 16 mulheres com idade e peso médios e desvio padrão de 82 ± 3 [para a via IV], 81 ± 2 [para a via SC] e $56,4 \pm 5,4$ [para a via IV], $58,8 \pm 3,4$ [para a via SC], respectivamente). Os pacientes foram randomizados em dois grupos e receberam aleatoriamente 1 g de Ceftriaxona diluído em 50 ml de soro glicosado a 5% a cada 24 horas por 7 dias em uma injeção diária IV (por 10 minutos) ou SC (por 15 minutos). Foram coletados dados clínicos sobre a ITR e coleta de sangue para exames laboratoriais, avaliação da eficácia do tratamento e tolerância local e sistêmica, além de raio-X nas 48 horas com sequências diárias. Foram avaliados os seguintes parâmetros farmacocinéticos: $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, concentração média (C0 hora), concentração residual (C24 horas), constante de eliminação renal, tempo de meia-vida de eliminação, AUC e depuração plasmática. Foi utilizado o teste t de Student para as séries pareadas a fim de comparar os parâmetros farmacocinéticos antes e depois da intervenção. Nível de significância adotado: $P < 0,05$.	
RESULTADOS: Ao final do 7º dia de tratamento, os principais resultados de eficácia foram comparáveis entre os dois grupos (SC e IV). Constatou-se, através do exame clínico, o desaparecimento da febre, sintomas respiratórios e auscultatórios na maioria dos casos, em ambos os grupos. Observou-se boa tolerância local e sistêmica, com manifestação de sintomas não relacionados diretamente à administração do antibiótico: o aparecimento de 3 hematomas (para a via IV) e uma reação eritematosa no sítio da injeção, resolvida em menos de 10 dias (para a via SC). Houve uma redução da proteína C reativa para todos os casos, sendo uma prova biológica da eficácia terapêutica do Ceftriaxona. O estudo farmacológico permitiu concluir que os resultados de C0 hora e C24 horas não diferiram estatisticamente, confirmando o estado de equilíbrio para as duas vias. A partir da 3ª hora, a evolução das taxas séricas foi idêntica para as duas vias de administração e meia-vida de eliminação plasmática e depuração plasmática, não diferiram significativamente entre as vias SC e IV. Apenas as $C_{\text{máx}}$ entre as vias SC e IV tiveram diferenças estatisticamente significativas (97,3 e 146,9 mg/ml, respectivamente). Constatou-se 100% de disponibilidade da via SC.	
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES: Há bioequivalência entre as duas vias após a análise estatística das AUCs. Taxas residuais na 24ª hora foram perfeitamente eficazes, com concentrações largamente superiores à MIC dos germes mais frequentemente encontrados nas infecções broncopulmonares do idoso. As concentrações séricas foram muito satisfatórias.	
ECRC - Nível de Evidência: II	JADAD: 1 (baixa qualidade)

Quadro 16 – Síntese do estudo 6 com delineamento experimental (ECRC).

N ° 12 – TÍTULO: Comparative pharmacokinetics of Ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration.	
AUTORES: Borner, K.; Lode, H.; Hampel, B.; Pfeuffer, M.; Koeppe, P.	
PERIÓDICO: Annales de dermatologie et de venerologie (1985)	
OBJETIVO: Comparar a farmacocinética da Ceftriaxona após administração SC e IV.	
DETALHAMENTO METODOLÓGICO: N=10 indivíduos (5 homens e 5 mulheres com médias de idade 29,5; peso 65,2 e altura 1,74). Os participantes receberam a 1ª infusão por via IV na dose de 2 g de Ceftriaxona + 40 ml de soro fisiológico a 0,9%. A 2ª infusão também foi por via IV na dose de 0,5 g de Ceftriaxona + 5 ml de soro fisiológico a 0,9%. A 3ª infusão foi por via SC na dose de 0,5 g de Ceftriaxona + 2 ml de lidocaína a 1%, com intervalo de 2 semanas entre as infusões. Os parâmetros farmacocinéticos avaliados foram: tempo de meia-vida de eliminação, $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, AUC, a depuração, eliminação renal e a biodisponibilidade. Amostras de sangue e de urina foram colhidas. Foram observados dados sobre tolerância local e sistêmica. Foi utilizado o <i>least square method</i> para o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos.	
RESULTADOS: O tempo de meia-vida de eliminação foi menor após 0,5 g (IV) do que após 2 g (IV). As médias das concentrações séricas foram muito similares às obtidas após infusão IV e SC para as mesmas doses (0,5 g). O $C_{\text{máx}}$ para a via SC foi menor do que para a via IV. O $t_{\text{máx}}$ para a via SC foi maior do que para a via IV. A AUC foi proporcionalmente menor para 2 g do que para 0,5 g (SC e IV). As AUCs para a via SC e IV foram semelhantes para ambas as vias. A depuração foi elevada após 2 g IV. A biodisponibilidade foi próxima a 100%. Não foram encontrados metabólitos ativos de Ceftriaxona na urina. Os dados de tolerância mostraram que o antibiótico + lidocaína a 1% foi tolerável em todos os sujeitos. Todos os 10 participantes tiveram diarreia e cólicas abdominais por 1 ou 2 dias após a dose única de 2 g por via IV. A redução da dose de 2 g para 0,5 g IV reduziu também o número de complicações de 10 para 3. Após administração de 0,5 g por via SC não foram registrados efeitos colaterais intestinais.	
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES: Este estudo demonstrou que o Ceftriaxona pode ser adequado para administração SC em situações selecionadas, especialmente em pacientes ambulatoriais.	
ECRC - Nível de Evidência: II	JADAD: 0 (baixa qualidade)

Quadro 17 – Síntese do estudo 12 com delineamento experimental (ECRC).

Os estudos cujas intervenções são manipuladas pelo investigador, mas a alocação dos sujeitos não se dá de forma randomizada, são considerados por Medronho (2009) como estudos quase experimentais. Polit, Beck e Hungler (2004) consideram um quase experimento quando também há ausência de grupo controle ou das duas propriedades: controle e randomização, e inferem que esses estudos podem sofrer interferências de causa e efeito, apesar de implementar algum controle.

Nesta revisão, 5 estudos foram selecionados com esse delineamento de pesquisa, sendo que no estudo 4 estão ausentes as duas propriedades já citadas e nos demais (1, 7, 9 e 17) há ausência de randomização, mas há medidas de controle. A síntese dos estudos com nível de evidência III encontra-se nos Quadros de 18 a 22.

Nº 1 – TÍTULO: Pharmacokinetics of Ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients.
AUTORES: Frasca, D.; Marchand, S.; Petitpas, F.; Dahyot-Fizelier, C.; Cauet, W.; Mimoz, O.
PERIÓDICO: Antimicrobial agents and chemotherapy (2010)
OBJETIVO: Comparar a farmacocinética do Ertapenem após infusões IV e SC por 30 minutos em dose única diária, a fim de determinar se a administração SC do Ertapenem poderia ser uma alternativa viável à infusão IV em pacientes com rede venosa limitada.
DETALHAMENTO METODOLÓGICO: N= 6 indivíduos (masculinos, com média e desvio padrão de idade 56 ± 19 ; peso corporal 77 ± 14 , e altura $1,76 \pm 0,07$). Com suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica (N=5) e infecção de ferida operatória (N=1) por bactérias sensíveis ao ertapenem. Foi administrado 1 g de Ertapenem via IV, 1 vez ao dia por 7 dias e colhidas amostras de sangue para o estudo farmacocinético da via IV. No 8º dia, o tratamento foi transferido para a via SC e uma segunda série de amostras de sangue foi coletada para o estudo farmacocinético da via SC. Em seguida, a administração do Ertapenem foi transferida de volta para a via IV até o final do tratamento. Os parâmetros farmacocinéticos avaliados foram: tempo de meia-vida de eliminação, AUC, $t_{\max}$, $C_{\max}$ e a biodisponibilidade. A tolerância local foi avaliada durante as 24 horas posteriores à infusão SC quanto a eritema, prurido, hematoma ou necrose no local da inserção. Foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparações estatísticas entre as amostras sem distribuição normal. Nível de significância adotado: $P < 0,05$.
RESULTADOS: Em relação à tolerância, todos os pacientes completaram o estudo sem qualquer efeito adverso local ou sistêmico atribuível ao Ertapenem e os sinais de infecção desapareceram ao final do tratamento completo. O pico de $C_{\max}$ foi 3 vezes menor para a infusão SC do que para a via IV e ocorreu um aumento de 5 vezes o $t_{\max}$. No entanto, 3 horas após a dosagem por via SC, em média, as concentrações plasmáticas tornaram-se discretamente maiores para a administração SC. As AUCs foram virtualmente idênticas para as duas vias de administração, confirmando por completo a biodisponibilidade da infusão SC. Houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos de meia-vida, no qual a via SC apresentou um tempo de meia-vida maior em aproximadamente 50%. A atividade antimicrobiana do Ertapenem é considerada ser tempo-dependente. Com isso, a redução do pico de concentração do Ertapenem após a administração SC não deve ter maiores consequências para a eficácia clínica. Além disso, o intervalo de dose no qual a concentração do fármaco não ligado à proteína plasmática livre que excede a MIC ($t > MIC$) representa o parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico mais relevante para a eficácia. Simulações para avaliação da susceptibilidade de microorganismos ao Ertapenem sugeriram que o t deve estar numa concentração de 30 a 40% da MIC no intervalo de dose independente da via de administração, o que sugere que a via SC pode alcançar o mesmo intervalo de MIC.
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES: A infusão SC de Ertapenem foi equivalente à infusão IV em termos de eficácia estimada, podendo ser uma alternativa para pacientes com difícil acesso vascular, como os idosos desidratados ou pacientes em cuidados paliativos. No entanto, essa hipótese deve ser confirmada em uma população maior de pacientes.
Quase experimento - Nível de Evidência: III

Quadro 18 – Síntese do estudo 1 com delineamento quase experimental.

Nº 4 – TÍTULO: Subcutaneous administration of Cefepime.
AUTORES: Walker, P.; Neuhauser, M. N.; Tam, V. H.; Willey, J. S.; Palmer, J. L.; Bruera, E.; Prince, R. A.
PERIÓDICO: Journal of pain and symptom management (2005)
OBJETIVO: Determinar a farmacocinética e a tolerabilidade de uma dose única do Cefepime administrado por via SC em voluntários saudáveis.
DETALHAMENTO METODOLÓGICO: N=10 (6 homens e 4 mulheres, com idade média de 27 anos e peso dentro de uma variação de 20% do peso ideal previamente calculado). 1 g de Cefepime + 50 ml de soro glicosado a 5 % foi administrado por via SC. 8 amostras de sangue foram colhidas até 12h após a dose única do antibiótico. Dados de tolerância, como dor, edema, prurido, eritema, equimose e extravasamento foram avaliados através de escalas na hora 0 e nas horas da coleta de sangue. Náuseas, erupções cutâneas, diarreia e vômitos foram avaliadas nas horas das 5 últimas coletas de sangue. Na hora 12, o sujeito foi liberado para retornar no dia seguinte e repetir exames físico, laboratoriais e avaliação de reações adversas a medicamentos (RAM). Nesse momento, foram convidados a responder a seguinte pergunta: “Se esse medicamento fosse necessário para o meu tratamento médico, eu acharia esse método de administração (SC) aceitável?” 1 – concordo totalmente; 2 – concordo; 3 – neutro; 4 – discordo totalmente. Foram avaliados os seguintes aspectos farmacocinéticos: C_{max} , tempo de meia-vida, AUC e a depuração total. Dados de tolerância foram coletados: edema, dor, prurido e <i>peau d'orange</i> . Foi utilizada a estatística bayseana, pois a amostra era reduzida.
RESULTADOS: Observou-se um perfil farmacocinético por via SC muito semelhante ao obtido com dose única IM de estudo prévio. Não houve diferença significativa entre todos os fatores farmacocinéticos avaliados referentes à administração única IM de outro estudo e a via SC deste estudo. Todas as infusões foram concluídas sem dificuldade ou desconforto. Dor leve foi observada em 1 sujeito, e edema leve com eritema foi o evento adverso (EA) mais notificado em 2 indivíduos. Mínima dor e prurido local desapareceram rapidamente. A aparência <i>peu d'orange</i> foi ocasional. Os exames de acompanhamento (físico e laboratorial) não foram alterados. O valor médio para a pergunta final foi: 1- concordo plenamente = 100% das respostas.
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES: Os resultados mostraram que dose única de Cefepime SC resultou em um perfil farmacocinético muito similar à dose única IM. Os baixos escores de dor durante e após a infusão, juntamente com o resultado final de alta aceitabilidade global, mostram que a infusão de Cefepime SC deve ser bem tolerada, com mínimo desconforto.
Quase experimento - Nível de Evidência: III

Quadro 19 – Síntese do estudo 4 com delineamento quase experimental.

N ° 7 – TÍTULO: Single-dose pharmacokinetics of Ampicilin and Tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers.
AUTORES: Champoux, N.; Du Souich, P.; Ravaoarinoro, M.; Phaneuf, D.; Latour, J.; Cusson, J. R.
PERIÓDICO: British journal of clinical pharmacology (1996)
OBJETIVO: Avaliar a viabilidade da via SC para a administração de ampicilina e tobramicina.
DETALHAMENTO METODOLÓGICO: N=43. Para o estudo de toxicidade , 16 adultos: todos os participantes dessa fase receberam uma solução de 50 ml de soro fisiológico a 0,9% contendo 75 unidades de hialuronidase por via SC. Em seguida, foi aplicado 0,5 g de Ampicilina ou 40 mg de Tobramicina SC (metade da dose padrão – dose terapêutica 1g e 80 mg, respectivamente) e foram avaliados quanto a manifestações locais de dor, calor, rubor e edema. Para a dor, foi utilizada uma escala visual analógica (EVA). Para o estudo farmacocinético , 27 jovens e idosos divididos em dois grupos: <u>grupo 1</u> (N=17) jovens e <u>grupo 2</u> (N=10) idosos participaram dos dois grupos do estudo numa nova subdivisão em dois braços: AMPICILINA - 12 jovens e 10 idosos (N=22) e TOBRAMICINA - 10 jovens e os mesmos 10 idosos do braço da Ampicilina (N=20); no entanto, 5 jovens participaram de ambos os braços do estudo farmacocinético. No braço da Ampicilina para os jovens, a média e o desvio padrão da idade = $26,7 \pm 10,8$; peso = $78,0 \pm 11,1$ e altura = $1,80 \pm 0,09$ e para os idosos foram: idade = $65,8 \pm 1,9$; peso = $74,6 \pm 11,5$ e altura = $1,65 \pm 0,08$. No braço da Tobramicina para os jovens, a média e o desvio padrão da idade = $29,4 \pm 11,3$; peso = $73,0 \pm 9,0$ e altura = $1,77 \pm 0,08$ e para os idosos foram: idade = $65,8 \pm 1,9$; peso = $74,6 \pm 11,5$ e altura = $1,65 \pm 0,08$. Todos os participantes de ambos os braços receberam antibiótico por via SC e IV na mesma dose, de acordo com o antibiótico, com intervalo de 1 semana. A ordem de administração IV ou SC não foi randomizada. Para ambas as vias, a dose de Ampicilina foi 1 g diluído em 50 ml de soro fisiológico a 0,9%, e para Tobramicina foi 80 mg diluído em soro fisiológico a 0,9%. Para a via IV, a infusão ocorreu em 30 minutos e para a via SC, em 20 minutos. Para a via SC foram adicionadas 75 unidades de hialuronidase ao antibiótico e mais 75 unidades aplicadas diretamente no sítio de inserção do cateter. A toxicidade local foi monitorada para todos os participantes. Amostras de sangue foram colhidas a fim de determinar as concentrações séricas antes e após a administração dos antibióticos até 6 horas e meia. Os parâmetros farmacocinéticos analisados foram: $C_{\max}$, $t_{\max}$, a taxa de eliminação renal, AUC e o tempo de meia-vida de eliminação final. Foi utilizado o teste t de Student para avaliação dos dados antropométricos e depuração de creatinina, análise de co-variância (ANOVA) para área de superfície corporal e variabilidade (idade – jovens x idosos, vias de administração – SC x IV). Nível de significância: $P < 0,05$.
RESULTADOS: A infusão SC foi geralmente bem tolerada: DOR - para a Tobramicina, não houve relato de dor; para Ampicilina, dor leve em 1 dos 8 sujeitos, que durou 25 minutos após a infusão. CALOR E ERITEMA – para Tobramicina, 1 caso; para Ampicilina, 3 casos; e para hialuronidase sozinha, 2 casos. Em relação aos aspectos farmacocinéticos analisados, a concentração plasmática de antibiótico por via SC aumentou muito mais lentamente do que com a perfusão IV. Como consequência, a $C_{\max}$ foi muito menor, mas com um $t_{\max}$ maior do que quando por via IV, já que, por via SC o antibiótico entra na circulação mais lentamente do que por via IV. Essas diferenças foram independentes da idade. A constante de eliminação da Ampicilina e da Tobramicina foi menor por via SC do que por via IV, independente da idade (em idosos esse dado foi menor, independentemente da via de administração). Para a Ampicilina, a AUC da via SC foi maior que a via IV para os idosos; para os jovens não houve diferença estatisticamente significativa. A idade não influenciou a via de absorção do antibiótico. A constante de eliminação foi menor em idosos do que em jovens, independentemente da via de administração. A depuração sistêmica foi menor para ambos os antibióticos em idosos do que em jovens por causa da função renal. Para a Tobramicina, a AUC foi praticamente idêntica para ambas as vias. A constante de eliminação foi menor quando administrado por via IV independentemente da idade, e menor também em idosos do que em jovens em ambas as vias de administração. A depuração da Tobramicina foi menor em idosos e jovens, independentemente da via de administração. O tempo de meia-vida de eliminação de ambos os antibióticos foi maior por via SC quando comparado por via IV em jovens e idosos.
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES: A administração de Ampicilina e Tobramicina por via SC modifica ligeiramente os parâmetros farmacocinéticos de ambos os antibióticos. As pequenas mudanças na absorção, distribuição e eliminação estão associadas à via de administração e não à idade. O estudo demonstra uma utilidade potencial da via SC para antibióticos e outros medicamentos; no entanto, mais estudos são necessários para avaliar a segurança da hialuronidase e definir precisamente a dosagem ideal de Ampicilina e Tobramicina por via SC.
Quase experimento - Nível de Evidência: III

Quadro 20 – Síntese do estudo 7 com delineamento quase experimental.

Nº 9 – TÍTULO: Étude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la Ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée.
AUTORES: Bricaire, F.; Castaing, J. L.; Pocidal, J. J.; Vilde, J. L.
PERIÓDICO: Pathologie-biologie (1988)
OBJETIVO: Estudar a farmacocinética e a tolerância da Ceftriaxona administrada por via SC em indivíduos saudáveis e doentes.
DETALHAMENTO METODOLÓGICO: N=12: 4 saudáveis (2 homens e 2 mulheres), com idade de 25 a 38 anos, peso e altura médios de 64,2 e 1,68, respectivamente; e 8 doentes (3 homens e 5 mulheres), com idade e peso médios de 67 e 58, respectivamente, e altura variando de 1,61 a 1,75 m. O estudo foi dividido em duas fases: <u>1ª fase – com indivíduos saudáveis</u> – Administrada dose única de Ceftriaxona 2 g + 5 ml de lidocaína a 1% por via SC e colhidas após a dose. <u>2ª fase – com indivíduos doentes</u> – 2 g de Ceftriaxona diluídos em soro glicosado a 5% foram administrados por via IV, 1 x ao dia, por 3 dias. Em seguida, foram administrados 2 g de Ceftriaxona + 5 ml de lidocaína a 1% por via SC, 1 x ao dia, por mais 3 dias. Foram colhidas amostras de sangue antes da última injeção IV e SC e após, em 2 momentos. Os dados de tolerância foram analisados para ambas as fases do estudo a partir de questionamentos junto ao paciente e através de observações locais. Foi utilizado o teste t pareado. Nível de significância: P<0,05.
RESULTADOS: Na 1ª fase - As concentrações séricas alcançaram o seu pico na 3ª hora e o declínio na 24ª hora. Esses picos foram maiores por via IV do que por via SC. Observou-se que em relação à tolerância: 1 indivíduo referiu dor no sítio da injeção e outro referiu dor imediatamente após, a qual persistiu por 24 horas. <u>Na 2ª fase</u> - As concentrações séricas alcançadas: <u>em 2 horas</u> – IV > SC; <u>em 24 horas</u> – IV < SC. Na dose de 2 g de Ceftriaxona por via SC, observou-se baixa tolerância geral: 8 casos de dor no sítio de injeção e 3 casos de necrose SC, sendo 2 deles com cicatrização lenta. As concentrações séricas obtidas por via SC foram muito satisfatórias de uma forma geral, aproximando-se do que foi alcançado por via IV. Nos indivíduos doentes, as concentrações séricas atingiram picos terapêuticos e superiores à MIC dos microorganismos causadores da infecção.
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES: A dose de Ceftriaxona 2 g em 24 horas permite obter concentrações séricas eficazes, autorizando teoricamente o seu uso; no entanto, pela baixa tolerabilidade comprovada, só seria aceitável essa dosagem em casos específicos onde os indivíduos tivessem a via IV complicada ou via IM contraindicada. Os autores sugerem o fracionamento em 2 sítios diferentes no mesmo paciente ou a redução da posologia de 2 g, sabendo que uma dose inferior a 2 g é frequentemente suficiente para a eficácia, e que 2 g devem ser aplicados apenas para situações de casos complicados relacionados a infecções severas.
Quase experimento - Nível de Evidência: III

Quadro 21 – Síntese do estudo 9 com delineamento quase experimental.

Nº 17 – TÍTULO: Pharmacocinétique comparée de l'Amikacine après administration intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée.
AUTORES: Leng, B.; Saux, M. C.; Latrille, J.
PERIÓDICO: La nouvelle presse medicale (1979)
OBJETIVO: Determinar os parâmetros farmacocinéticos da Amicacina após injeções pelas vias IV, IM e SC; e comparar as concentrações sanguíneas para uma pessoa recebendo a mesma quantidade de antibiótico pelas duas vias: IM e SC.
DETALHAMENTO METODOLÓGICO: N=5 (idade entre 20 – 45 anos e peso entre 50 – 80 kg). No dia de início do experimento, os indivíduos tomaram um jejum leve. Após 1 hora, esvaziaram a bexiga antes de receber o antibiótico e ingeriram durante as próximas 12 horas a mesma quantidade de líquido eliminado. Todos os participantes receberam injeções de Amicacina pelas 3 vias de administração com intervalo de 1 semana entre as doses. Dose IV: 3 mg/kg + 30 ml de soro fisiológico a 0,9%. Dose IM: 7,5 mg/kg + 2 ml de soro fisiológico a 0,9%. Dose SC: 7,5 mg/kg + 2 ml de soro fisiológico a 0,9%. Foram colhidas amostras de sangue antes e depois das injeções num total de 23 amostras para a via IV e 11 para as vias IM e SC, além de 5 amostras de urina para avaliar a eliminação através da urina. Os parâmetros farmacocinéticos avaliados foram: tempo de meia-vida de eliminação, concentrações séricas, AUC, depuração corporal total, eliminação urinária e biodisponibilidade. Não cita tratamento estatístico.
RESULTADOS: As taxas de concentrações séricas após a administração IV foram altas inicialmente, com diminuição ao longo do tempo e, após 8 horas da injeção, muito baixas. Para as vias IM e SC, elas foram inicialmente baixas, aumentando na primeira hora e meia e diminuindo ao longo de 8 horas, mas mantendo-se superiores à concentração sérica para a via IV. A meia-vida média de eliminação, o volume de distribuição e a depuração corporal total foram superiores para a via SC em relação à via IV e IM. A AUC por via IM foi superior às vias IV e SC. A biodisponibilidade das vias IM e SC foram respectivamente 59 e 54%. Após injeção IM e SC, a quantidade eliminada na urina em 4 horas corresponde a 40% da dose, e em 12 horas atinge 62 e 63%, respectivamente.
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES: A administração de Amicacina por via SC permite taxas séricas elevadas e precoces. Considerando os parâmetros farmacocinéticos e a análise da meia-vida de eliminação, o volume de distribuição, e a depuração corporal observadas, concluiu-se que as vias IM e SC são bioequivalentes.
Quase experimento - Nível de Evidência: III

Quadro 22 – Síntese do estudo 17 com delineamento quase experimental.

A utilização dos resultados de pesquisa para nortear a prática clínica do enfermeiro é fundamental. Mendes, Silveira e Galvão (2008) concordam que os métodos de revisão com suas etapas metodológicas bem delimitadas, como as revisões sistemáticas, integrativas e meta-análises objetivando a busca, a seleção e a análise da melhor evidência disponível sobre um determinado tema, podem trazer resultados aplicáveis na tomada de decisão, identificar lacunas e também indicar o desenvolvimento de novas pesquisas.

O estudo 3 (Quadro 23) foi classificado como uma revisão integrativa, em concordância com Whitemore e Knafl (2005), já que utilizou um método sistemático e sumarizou resultados de estudos de delineamentos diversos, incluindo relatos de experiência e ensaios clínicos. Esse delineamento de pesquisa tem nível de evidência V, considerado fraco, de acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2011).

Nº 3 – TÍTULO: Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée.
AUTORES: Robelet, A.; Caruba, T.; Corvol, A.; Bégué, D.; Gisselbrecht, M.; Saint-Jean, O.; Prognon, P.
PERIÓDICO: La presse médicale (2009)
OBJETIVO: Pesquisar os dados científicos de tolerância e eficácia dos antibióticos administrados por via SC nos pacientes idosos.
LOCAL DE BUSCA: 1ª busca: 2 referenciais nacionais (franceses): VIDAL* 2008 e POPI** (2007) para identificar todos os antibióticos administráveis por via parenteral (IV, IM e SC) e saber para quais desses existe uma autorização de comercialização oficial válida para a via SC. 2ª busca: bases de dados MEDLINE e Biblioteca Cochrane.
PALAVRAS-CHAVE: “subcutaneous” AND “nome genérico internacional de cada antibiótico”
PERÍODO DE BUSCA: Todos os artigos publicados antes de janeiro de 2008.
RESULTADOS: Foram selecionados para o estudo 17 artigos: 6 relatos de experiência e 11 estudos de intervenção, sendo 3 deles com randomização. Nesses artigos, identificaram-se 10 classes de antibióticos. O nível de evidências foi considerado fraco (nível B e C) de acordo com a alta autoridade em saúde (HAS) da França. Apenas Amicacina, Ceftriaxona e Tianfenicol possuem autorização de comercialização para a via SC com possível validação científica (POPI e VIDAL). A classe dos aminoglicosídeos foi a mais estudada (10 artigos) e considerada de má tolerância cutânea por via SC. Apenas para a Tobramicina não há relato de intolerância. O $t_{\text{máx}}$ após o uso SC é atrasado em relação à via IV e a $C_{\text{máx}}$ é significativamente inferior com a via SC do que com a via IM, porém, superior à MIC, o que garante a dose terapêutica. As cefalosporinas (4 artigos) apresentaram dados discordantes em relação à tolerância, já que os autores utilizaram para cada estudo posologias diferentes. No estudo com melhor tolerância, os autores utilizaram uma dose menor (desinteressante para a prática clínica) e lidocaína simultaneamente. Em relação à farmacocinética, não foram observadas diferenças significativas para as vias SC e IV, bem como para os dados de eficácia, que obtiveram níveis terapêuticos compatíveis por via SC. Apenas um estudo da classe das penicilinas foi identificado e apresentou dados farmacocinéticos de eficácia terapêutica com a via SC. Já em relação à tolerância, concluiu-se que a posologia prescrita (1 dose/dia, 1g/dia, 1 única injeção) não é suficiente para essas conclusões. Tanto os glicopeptídeos (1 artigo) quanto as carbapenemas (1 artigo) foram realizados em indivíduos saudáveis e em doses subclínicas. No entanto, os dados farmacocinéticos dos glicopeptídeos apontam para uma inexistência de diferença estatisticamente significativa entre as duas vias de administração (IV e SC), ao passo que para as carbapenemas, observou-se uma $C_{\text{máx}}$ menor para a via SC do que para a via IV. Outros dados como, as AUCs e a bioequivalência, não tiveram diferenças significativas entre as vias.
CONSIDERAÇÕES FINAIS: A Ceftriaxona foi o antibiótico mais estudado e mais usado por via SC e tem boa tolerância. Apesar das vantagens no uso dessa via, os estudos encontrados são de fraco nível de evidência, por isso, é razoável prevenir os médicos que desejam utilizá-la. Recomenda-se ter cautela, principalmente para a classe dos aminoglicosídeos. Além disso, nenhum estudo traz dados exclusivamente de idosos (>65 anos).
Revisão integrativa - Nível de evidência: V

Quadro 23 – Síntese do estudo 17 com delineamento quase experimental.

*VIDAL – É um dicionário de referência sobre resumo das características e monografia dos medicamentos e contém informações oficiais da Agência Francesa de Segurança Sanitária dos Produtos de Saúde.

**POPI - É um compêndio com informações completas a respeito da terapêutica para doenças infecciosas, uso de antimicrobianos em adultos e crianças, de acordo com o mecanismo dos agentes causadores de infecção.

Relatos de experiência são descritos a partir da necessidade de compartilhar informações ou experiências vividas acerca de um caso específico, os detalhes do acontecimento, bem como os seus resultados, positivos ou negativos (LOPES, 2009). Na presente revisão integrativa, foram selecionados 7 relatos de experiência com nível de evidência VI (estudos 8, 10, 11, 13, 14, 15 e 16) sintetizados nos Quadros de 24 à 30.

Nº 8 – TÍTULO: Nécroses cutanées après injections sous-cutanées d'Amikacine.
AUTORES: Platin, P.; Mahe, M.; Le Noach, E.; Le Roy, J. P.
PERIÓDICO: La presse médicale (1993)
OBJETIVO: Relatar um caso de necrose cutânea após injeção SC de Amicacina.
SÍNTESE: Os autores relatam o caso de uma idosa, diabética (insulino-dependente), sem nenhum distúrbio de coagulação, com funcionamento renal normal, em uso de injeções SC de insulina há meses, sem nenhum problema cutâneo, que apresenta uma infecção urinária tratada com biterapia de Ampicilina 2 g por dia VO e Amicacina 500 mg SC duas vezes ao dia em face anterior da coxa por 7 dias. Após 10 dias, apareceram, nos pontos das injeções SC, lesões nodulares medindo 2 a 4 cm de diâmetro infiltradas, equimóticas, às vezes confluentes, recobertas por tegumento atrófico, com aparência brilhosa e bolhosa. Após 7 dias, essas lesões evoluem para placas de necrose, dolorosas e inflamadas nas bordas. Após várias semanas, as lesões cicatrizam. Realizada biópsia das lesões com o seguinte resultado: necrose espessa epidermo-dérmica com presença de inflamações linfohistiocitárias e polinucleadas. Essas complicações secundárias relacionadas à administração de aminoglicosídeos podem ter suas causas discutidas, já que na literatura oficial francesa (VIDAL, 1993) é recomendável o seu uso. Os autores interrogam duas possibilidades: vascularite imunológica, tipo fenômeno de Arthus ou necrose relacionada à toxicidade do produto pela reabsorção lenta do tecido SC. Dessa forma, advertem para uma maior prudência quanto à utilização de Amicacina por via SC.
Relato de experiência - Nível de Evidência: VI

Quadro 24 – Síntese do estudo 8, relato de experiência.

Nº 10 – TÍTULO: Vascularite cutanée localisée induite par la Nétilmicine sous-cutanée.
AUTORES: Bernard, P.; Paris, H.; Catanzano, G.; Bonnetblanc, J. M.
PERIÓDICO: La presse médicale (1987)
OBJETIVO: Relatar um caso de necrose cutânea induzida por Netilmicina SC.
SÍNTESE: Os autores relatam o caso de uma idosa, hospitalizada para o tratamento de uma fascite necrotizante estreptocócica em membro inferior direito (MID). Com história de embolia pulmonar há 1 mês, insuficiência coronariana e catarata. A paciente recebe por via IV Penicilina G + 1 g de Metronidazol em 24 horas e 0,15 ml de Heparina por via SC no abdome, 3 vezes ao dia, também em 24 horas. No dia seguinte, a paciente é submetida a procedimento cirúrgico e uma nova prescrição é feita: Netilmicina por via SC em 3 injeções diárias nas 24 horas em face ântero-externa da coxa esquerda. Após 10 dias, aparece nos pontos das injeções SC uma placa medindo 2 cm de diâmetro, de aspecto esbranquiçado, purpúrica, muito infiltrada e brilhosa no centro. A lesão evolui para necrose não supurada e crônica. Realizada biópsia da lesão com o seguinte resultado: necrose epidérmica com vascularite leucocitoclástica de derme superficial, com depósitos granulose vasculares na derme. Os autores relacionam essa lesão com outras já notificadas após o uso de aminoglicosídeos por via SC e levantam as possibilidades de ter suas causas discutidas em duas linhas de investigação: vascularite imunológica, tipo fenômeno de Arthus ou necrose relacionada à toxicidade dessa classe de antibióticos.
Relato de experiência - Nível de Evidência: VI

Quadro 25 – Síntese do estudo 10, relato de experiência.

N° 11 – TÍTULO: Lésions nécrotiques par injections sous-cutanées de Gentamicine et de Sisomicine.
AUTORES: Duterque, M.; Hubert-Asso, A. M.; Corrad, A.
PERIÓDICO: Annales de dermatologie et de venerologie (1985)
OBJETIVO: Relatar dois casos de lesões necróticas após injeção SC de Gentamicina e Sisomicina.
SÍNTESE: O primeiro relato é de uma senhora, obesa, hipertensa, inválida por distrofia muscular progressiva, em uso de anticoagulante, que foi hospitalizada com erisipela em membro inferior. Ela recebeu Penicilina por via IV e depois Gentamicina 160 mg/dia por 15 dias via SC na face anterior da coxa. Ao fim do tratamento, apareceram, nos sítios das injeções, lesões infiltradas, arroxeadas, livedóides, ramificadas, que evoluíram para ulcerações necróticas de 1 a 5 cm de diâmetro. Após 6 meses de cuidados locais, as lesões cicatrizaram. Realizada biópsia da lesão com o seguinte resultado: colágeno um pouco modificado e inflamado, sem transparência de luz polarizante e sem imagem de vascularite. O segundo relato é de uma idosa que apresenta flebites frequentes, em uso de anticoagulante, com infecção urinária persistente. Ela recebeu Sisomicina por via SC em face anterior da coxa. No 13º dia de tratamento, apareceram, em 6 sítios das injeções, placas arroxeadas, ramificadas, profundamente infiltradas. No 28º dia, uma das placas necrosou; as outras regrediram, e em 1 mês observou-se cicatrização da necrose. Esses dois casos de necroses causadas por aminoglicosídeos são similares a outros já descritos com essa mesma classe de antibióticos. Os autores relacionam tais lesões com fenômenos imunológicos, mas não excluem as possibilidades de indução por anticoagulantes, as associações terapêuticas de antibióticos e o papel favorável da obesidade. Não aconselham o uso da via SC para esses antibióticos porque eles ainda não receberam o aval de autorização para comercialização para essa via na França.
Relato de experiência - Nível de Evidência: VI

Quadro 26 – Síntese do estudo 11, relato de experiência.

N° 13 – TÍTULO: Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine.
AUTORES: Doutre, M. S.; Beylot, C.; Vendeaud-Busquet, M.; Bioulac-Sage, P.
PERIÓDICO: Therapie (1985)
OBJETIVO: Relatar um caso de necrose cutânea após administração SC de Gentamicina.
SÍNTESE: O relato é de uma idosa, internada por causa de volumosas úlceras por pressão em calcâneos, com história de gonartrose bilateral que causa invalidez, lombalgias recentes que impõem um estado quase vegetativo. Por causa da imobilização prolongada, de uma flebite em membro inferior direito e história de embolia pulmonar há 10 anos, faz uso de 1 comprimido de fenidiona a cada 12 horas. Ao exame neurológico, apresenta alterações com comprometimento da coluna (L5 e S1) e consequente ausência total de sensibilidade na região do plexo sacral, levando à incontinência urinária e fecal parcial. Em radiografias, vê-se osteólise quase completa de L1 e uma lacuna no corpo vertebral de D12. Em mielografia, vê-se uma parada quase completa do contraste em L1. A doente é submetida à biópsia óssea com resultado de osteoporose. A fenidiona é trocada por 0,3 ml de heparina SC 3 vezes por dia em abdome. Apresenta pico febril após a biópsia e é tratada com 80 mg de Gentamicina SC em face anterior da coxa 3 vezes ao dia, por 8 dias. Após 7 dias, apareceram nos sítios das injeções, placas purpúricas, violáceas, de contornos mal delimitados, dolorosas. As lesões necrosam rapidamente, evoluindo para ulcerações profundas e de bordas descoladas. Realizada biópsia da lesão: infiltrado inflamatório constituído de linfócitos e histiócitos com manchas densas ao redor dos vasos, cujo endotélio é turgescente. Os autores deixam claro que os pontos de necrose foram exatamente aqueles onde se administrou Gentamicina SC, excluindo dessa forma a possibilidade de indução de necrose pelo uso de heparina. Mesmo essa via de administração não sendo mencionada na literatura oficial francesa (VIDAL), os autores descrevem a utilização da Gentamicina SC com uma certa frequência na prática clínica quando um tratamento anticoagulante contraindica o uso da via IM e por isso deve ser notificado qualquer caso semelhante aos centros de farmacovigilância.
Relato de experiência - Nível de Evidência: VI

Quadro 27 – Síntese do estudo 13, relato de experiência.

N ° 14 – TÍTULO: Nécroses cutanées induites par la Gentamicine sous-cutanée.
AUTORES: Tailandier, J.; Manjgand, G.; Dumont, D.
PERIÓDICO: La presse médicale (1984)
OBJETIVO: Relatar um caso de necrose cutânea após administração SC de Gentamicina.
SÍNTESE: O relato é de uma idosa, internada por causa de uma placa eritematosa e muito infectada em membro inferior esquerdo, com edema importante lembrando uma dermite estreptocócica, possivelmente associada a uma trombose venosa. Iniciou tratamento com Heparina 0,3 ml SC 2 vezes ao dia e uma biterapia antibiótica com Amoxicilina via oral + Gentamicina 60 mg SC 3 vezes ao dia em face anterior da coxa por 24 horas. No 10º dia, quando as lesões de dermite estão em regressão e a febre cessou, aparecem nas coxas, unicamente sobre os pontos de injeção SC de Gentamicina, lesões bolhosas que evoluem progressivamente para necrose. As injeções de Gentamicina são interrompidas e as lesões cutâneas param de aparecer. As necroses cicatrizam em aproximadamente 1 mês. Os autores reforçam que as lesões cutâneas estão fortemente relacionadas ao uso do antibiótico por via SC, apesar de outros estudos relacionarem com possíveis fenômenos imunológicos. Reforçam que essas ocorrências, mesmo que raras, merecem atenção quando se recorre à via SC nas situações excepcionais. Por ser uma via muito utilizada para indivíduos com anticoagulantes, as complicações podem ser mais frequentes.
Relato de experiência - Nível de Evidência: VI

Quadro 28 – Síntese do estudo 14, relato de experiência.

N ° 15 – TÍTULO: Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine.
AUTORES: Penso, D.; Delfraissy, J. F.; Pham Van, T.; Dormont, J.
PERIÓDICO: La presse médicale (1984)
OBJETIVO: Relatar um caso de necrose cutânea após administração SC de Gentamicina.
SÍNTESE: O relato é de uma idosa que está hospitalizada com pielonefrite aguda. Tem em sua história pregressa um câncer de mama tratado, um adenoma de tireóide, uma histerectomia total e uma tuberculose pulmonar. Recebe uma biterapia com antibióticos: Sulfametoxazol + Trimetopima 4 comprimidos por 20 dias e Gentamicina 80 mg 3 vezes ao dia por 16 dias e depois 2 vezes ao dia em face anterior da coxa por via SC. Desde os primeiros dias de injeção SC de Gentamicina, são observadas equimoses secundárias às injeções. Com 15 dias de tratamento, aparecem placas arredondadas, separadas umas das outras, muito dolorosas, limitadas por zona anelar vermelho-escura, lesionadas, com parte de telangiectasia, com centro muito branco, infiltrado, isquemia evidente e aspecto pré-necrótico. As lesões evoluem para uma necrose profunda. O conjunto de lesões cicatriza em 2 meses. Realizada biópsia da lesão: epiderme normal, em cada cavidade intraepidérmica há presença de neutrófilos polinucleares contornados de algumas células necróticas; os capilares da derme são dilatados e as células endoteliais são turgescerentes. Conclui-se que é uma congestão vascular sem vascularite. Os autores relatam que procuraram, de início, um erro técnico, mas não encontraram; então, enfatizam que os acidentes cutâneos relacionados à via SC para a Gentamicina parecem raros, contudo, seu aparecimento implica em uma supervisão atenta dos pontos de injeção.
Relato de experiência - Nível de Evidência: VI

Quadro 29 – Síntese do estudo 15, relato de experiência.

N ° 16 – TÍTULO: Vasculite cutanée à la Gentamicine.
AUTORES: Bonnetblanc, J. M.; Gilbert, B.; Michel, J. P.
PERIÓDICO: Annales de dermatologie et de venerologie (1980)
OBJETIVO: Relatar um caso de vasculite cutânea após administração SC de Gentamicina.
SÍNTESE: O relato é de uma senhora que está hospitalizada com pielonefrite aguda com litíase renal residual. Tem em sua história pregressa litíase vesicular, litíase renal, flebite, eritema polimorfo, hepatite crônica e uso de anticoagulante. Recebe Gentamicina na dose de 80 mg 2 vezes ao dia por 7 dias em face anterior das coxas por via SC. No 6º dia de tratamento, observam-se lesões profundas, muito inflamadas, localizadas nos pontos de injeção. No 8º, dia associam-se fenômenos equimóticos importantes que evoluem com regressão lenta e desaparecimento da inflamação após 16 dias de início do tratamento. Uma biópsia é feita no 9º dia, evidenciando uma vasculite leucocitoclástica acompanhada de depósitos granuloses. Os autores consideram que o uso de Gentamicina por via SC deve ser limitado e raramente utilizado.
Relato de experiência - Nível de Evidência: VI

Quadro 30 – Síntese do estudo 16, relato de experiência.

5.2 Apresentação do agrupamento dos estudos de acordo com a avaliação metodológica, nível de evidência e categoria temática

Após a extração dos dados dos artigos selecionados, os mesmos foram agrupados no Quadro 31 de acordo com o delineamento de pesquisa, nível de evidência, escore de qualidade de Jadad e as seguintes categorias temáticas: eficácia terapêutica e tolerância local.

Nº do estudo	Título	Delineamento de pesquisa	Nível de evidência	Escore de Jadad	Categoria temática
1	Pharmacokinetics of Ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica; Tolerância local
2	Safety and pharmacokinetics of subcutaneous Ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers	ECRC	II	3	Eficácia terapêutica; Tolerância local
3	Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée	Revisão integrativa	V		Eficácia terapêutica; Tolerância local
4	Subcutaneous administration of Cefepime	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica; Tolerância local
5	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous Teicoplanin in critically ill patients without vasopressors	ECRC	II	1	Eficácia terapêutica; Tolerância local
6	Étude pharmaco-clinique comparative de la Ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse chez la personne âgée	ECRC	II	1	Eficácia terapêutica; Tolerância local
7	Single-dose pharmacokinetics of Ampicilin and Tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica; Tolerância local
8	Nécroses cutanées après injections sous-cutanées d'Amikacine	Relato de experiência	VI		Tolerância local
9	Étude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la Ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica; Tolerância local
10	Vascularite cutanée localisée induite par la Nétilmicine sous-cutanée	Relato de experiência	VI		Tolerância local
11	Lésions nécrotiques par injections sous-cutanées de Gentamicine et de Sisomicine.	Relato de experiência	VI		Tolerância local
12	Comparative pharmacokinetics of Ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration	ECRC	II	0	Eficácia terapêutica; Tolerância local
13	Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine	Relato de experiência	VI		Tolerância local
14	Nécroses cutanées induites par la Gentamicine sous-cutanée	Relato de experiência	VI		Tolerância local
15	Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine	Relato de experiência	VI		Tolerância local
16	Vasculite cutanée à la Gentamicine	Relato de experiência	VI		Tolerância local
17	Pharmacocinétique comparée de l'Amikacine après administration intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica

Quadro 31 - Agrupamento dos estudos incluídos nesta revisão integrativa de acordo com o ano, o título, o delineamento de pesquisa, o nível de evidências, o escore de Jadad e a categoria temática. Ribeirão Preto, 2011.

Quanto ao delineamento dos estudos, os relatos de experiência constituíram o delineamento de pesquisa mais observado com 7 estudos, seguido de quase experimentos com 5 estudos, ECRCs com 4 estudos e revisão integrativa com 1 estudo. Ponderando ainda sobre o delineamento de pesquisa e os níveis de evidência, os estudos foram categorizados da seguinte forma, de acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2011):

- 4 estudos com nível de evidência II (forte): estudos 2, 5, 6 e 12 (estudos experimentais tipo ECRCs);
- 5 estudos com nível de evidência III (moderado): estudos 1, 4, 7, 9 e 17 (estudos quase experimentais sem randomização e/ou controle);
- 1 estudo com nível de evidência V (fraco): estudo 3 (revisão integrativa);
- 7 estudos com nível de evidência VI (fraco): estudos 8, 10, 11, 13, 14, 15 e 16 (relatos de experiência).

Quanto à avaliação da qualidade dos ECRCs, utilizou-se o instrumento de Jadad et al. (1996) (Anexo B), conforme descrito anteriormente, cujas questões pertinentes ao método de randomização e ao método de duplo cego receberam o escore de Jadad inicial e final nas etapas de avaliação descritas no Quadro 32.

Nº do estudo	Ano	PRIMEIRA ETAPA				SEGUNDA ETAPA		
		Descrito como randomizado	Descrito como duplo cego	Descrição de perdas amostrais	Escore Jadad inicial	Randomização descrita e adequada	Mascaramento descrito e adequado	Escore Jadad final
2	2010	Sim = 1	Sim = 1	Sim = 1	3	Não = - 1	Sim = + 1	3
5	2003	Sim = 1	Não = 0	Sim = 1	2	Não = - 1	Não = 0	1
6	2000	Sim = 1	Não = 0	Sim = 1	2	Não = - 1	Não = 0	1
12	1985	Sim = 1	Não = 0	Não = 0	1	Não = - 1	Não = 0	0

Quadro 32 - Classificação da qualidade dos ECRCs de acordo com a Escala de Jadad et al. (1996). Ribeirão Preto, 2011.

Dos 4 estudos avaliados de acordo com Jadad, 3 deles apresentaram o escore final ruim (Jadad 0 e 1) e apenas 1 estudo obteve um escore final moderado (Jadad 3).

Após a classificação dos níveis de evidência de todos os estudos e avaliação de qualidade metodológica dos ECRCs, nos 17 estudos que compõem a amostra da

presente revisão integrativa, identificou-se 10 antibióticos diferentes pertencentes a 5 classes.

A classe dos Aminoglicosídeos foi a mais estudada, com 10 artigos apresentando dados sobre essa família de antibióticos. Desses antibióticos, o mais citado foi a Gentamicina, presente em 5 estudos, seguido da Amicacina em 2 estudos.

A segunda classe de antibióticos com maior número de estudos foi a das Cefalosporinas de 3ª geração, sendo o antibiótico Ceftriaxona o mais frequente em 4 estudos.

As demais classes de antibióticos foram representadas por 1 estudo cada, conforme o Quadro 33.

Classe do antibiótico		Nome do antibiótico	Número do estudo
Cabapenênicos		Ertapenem	Estudo 1
Cefalosporinas	3ª geração	Ceftriaxona	Estudos 2, 6, 9 e 12
	4ª geração	Cefepime	Estudo 4
Glicopeptídeos		Teicoplanina	Estudo 5
Penicilinas		Ampicilina	Estudo 7
Aminoglicosídeos		Tobramicina	Estudo 7
		Amicacina	Estudos 8 e 17
		Netilmicina	Estudo 10
		Gentamicina	Estudos 11, 13, 14, 15 e 16
		Sisomicina	Estudo 11

Quadro 33 – Apresentação dos antibióticos de acordo com a classe e o número do estudo que os abordam. Ribeirão Preto, 2011.

Em seguida passou-se ao agrupamento de acordo com as categorias temáticas tolerância local e eficácia terapêutica. Assim, 9 estudos abordaram duas categorias temáticas, 7 abordaram somente a tolerância local e 1 estudo abordou somente a eficácia terapêutica.

A discussão e os resultados das categorias temáticas propostas como alvo de investigação nesta revisão integrativa, a saber: eficácia terapêutica e tolerância local dos antibióticos, são apresentados na sequência, considerando inicialmente os antibióticos com o maior número de estudos de intervenção, conforme o Quadro 33.

5.3 Eficácia terapêutica dos antibióticos por via subcutânea

Esta categoria temática foi discutida nos **estudos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12 e 17**, sendo que os **estudos 2, 5, 6 e 12** foram ECRC com nível de evidência II (forte) e os **estudos 1, 4, 7, 9 e 17** foram quase experimentos com nível de evidência III (moderado). O **estudo 3** foi uma revisão integrativa com nível de evidência V (fraco).

Os parâmetros farmacocinéticos discutidos na maioria dos estudos foram: a maior concentração do medicamento alcançada na corrente sanguínea ($C_{máx}$); o intervalo de tempo necessário para atingir essa concentração máxima ($t_{máx}$); a área sob a curva (AUC) que é a medida da exposição sistêmica total do fármaco e que melhor representa a extensão de um princípio ativo na circulação; o intervalo de tempo da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) correspondente ao tempo necessário para que a concentração plasmática e a quantidade de fármaco no organismo se reduzam à metade; a biodisponibilidade, que está relacionada à quantidade de fármaco absorvido, sua velocidade de absorção e a quantidade de fármaco ativo presente no plasma e disponível para um efeito biológico; e a concentração inibitória mínima (MIC) caracterizada pela concentração mínima de antibiótico suficiente para inibir a atividade do microorganismo. Em antibióticos que são tempo-dependentes, esse é o parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico mais importante para determinar a eficácia terapêutica, que corresponde ao período de tempo em que os níveis séricos do antibiótico livre excedem a MIC ($t > MIC$) (TAVARES, 2001; TOLZER; ROWLAND, 2009).

Enfatiza-se que os medicamentos com excreção renal devem ser criteriosamente avaliados, independentemente da via de administração, pois em presença de comprometimento da função renal, a depuração terá um $t_{1/2}$ de eliminação mais prolongado, podendo acumular-se e causar efeitos tóxicos se a dose ou a frequência de administração não for ajustada (ASHLEY, 2011).

Há que se relacionar os conceitos de $C_{\text{máx}}$ com os outros conceitos farmacocinéticos, já que após a administração de um fármaco (exceto para a via IV), há uma fase inicial onde a concentração no sangue aumenta porque a absorção é superior à eliminação. À medida que o tempo decorre, a quantidade por absorver e a que é absorvida em cada intervalo de tempo reduzem-se progressivamente, ao mesmo tempo em que a quantidade eliminada vai aumentando. Da interação desses processos, atinge-se a $C_{\text{máx}}$ ao fim de um $t_{\text{máx}}$. A partir daí, a eliminação passa a ser superior à absorção, o que faz com que a concentração se reduza progressivamente (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Ceftriaxona - esse foi o antibiótico mais estudado, conforme apresentado no Quadro 33. Esteve presente nos **estudos 2, 6, 9 e 12**. Em todos eles, a comparação ou a avaliação de aspectos farmacocinéticos foi considerada. Ressalta-se que essa Cefalosporina de 3ª geração, pertencente ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos, possui uma atividade de amplo espectro contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, comumente empregada para o tratamento empírico ou documentado de uma ampla gama de infecções, tais como: pulmonar, urinária, intra-abdominal, e infecções do sistema nervoso central, já que a sua distribuição é ampla pelos tecidos e fluidos corporais, independentemente da via de administração (ROBERTS; LIPMAN, 2009).

Tem propriedades farmacocinéticas bastante particulares, com $t_{1/2}$ de eliminação de aproximadamente 8 horas e capacidade de ligação a proteínas de 95% da concentração sérica total. Esse é um antibiótico tempo-dependente, e possui eliminação renal e hepática (GOODMAN; GILMAN, 2010).

O **estudo 2**, de autoria de Harb et al. (2010), foi um ECRC que comparou a farmacocinética e a segurança desse antibiótico através da via SC em diferentes doses de concentração, utilizando previamente uma solução salina (placebo) ou hialuronidase. O estudo com 54 indivíduos saudáveis realizou-se em duas partes: na primeira parte do estudo, foram comparadas diferentes doses de concentração administradas por via SC e estabeleceu-se que a concentração de tolerância máxima (MTC) segura foi de 1 g na concentração de 350mg/ml. Na segunda parte do estudo, utilizou-se a dose de 1 grama na concentração determinada como segura (350mg/ml) para o estudo da via SC e a dose recomendada no rótulo do produto para a via IV.

Os resultados iniciais permitiram identificar que essa diferença entre as $C_{\text{máx}}$ verificadas nesse estudo foram observadas por Golan et al. (2009) e Da Poian e Caraceni (1991), que discutiram o mecanismo de absorção através da via SC como sendo mais lento do que para as outras vias de administração parenteral decorrente do mecanismo de difusão capilar, porém, plenamente satisfatório para alcançar níveis plasmáticos. Além disso, Lüllmann e Mohr (2004) consideram que as $C_{\text{máx}}$ são atingidas em momentos diferentes através das vias de administração SC, IV e IM, e que a taxa de absorção por via SC é muito similar à de absorção por via IM, atingindo concentrações séricas menores, mas com tempo de ação prolongado e superior às vias IV e IM.

Comparando-se apenas as administrações por via SC do estudo 2, constatou-se que a $C_{\text{máx}}$ após administração de Ceftriaxona precedido de hialuronidase foi 12% maior do que após a administração do antibiótico precedida por placebo salino. Essa possibilidade de melhora na absorção por via SC com o uso de hialuronidase foi discutida amplamente por Spandorfer (2011) em uma revisão narrativa da literatura, na qual considerou que a aplicação dessa enzima permite taxas de absorção SC até 5 vezes mais rápidas do que o obtido sem a mesma, aumentando a capacidade de absorção por essa via. Importante ressaltar que as hialuronidases são uma família de enzimas naturais que rapidamente hidrolisam o ácido hialurônico, um polissacarídeo encontrado na matriz extracelular do tecido conjuntivo, facilitando a absorção e o transporte de fluidos ou medicamentos. Dentre outros benefícios favoráveis ao seu uso, Spandorfer (2011) inclui também o baixo custo, a facilidade de administração, a segurança e a eficácia no uso dessa substância.

O ácido hialurônico é componente das defesas naturais do hospedeiro e atua como uma cola que resiste à dispersão de substâncias no tecido SC. Dessa forma, a hialuronidase age através da degradação de ligações do ácido hialurônico, aumentando a permeabilidade da matriz do tecido conjuntivo e facilitando a administração de líquidos e medicamentos para posterior absorção sistêmica através dos capilares (HORLIANA, 2008; LEE et al., 2010). Isso justifica a mediana do $t_{\text{máx}}$ haver ocorrido 1 hora antes com hialuronidase do que com o placebo salino na parte 1 do estudo, salientando-se que $t_{\text{máx}}$ é o tempo necessário para atingir o pico sérico de Ceftriaxona.

Outro parâmetro farmacocinético avaliado, o $t_{1/2}$ de eliminação que, no estudo 2, foi comparável nos dois esquemas por via SC, tanto com o uso prévio de placebo

salino quanto com a hialuronidase. Considera-se, portanto, que essas duas estratégias serviram apenas para avaliar o perfil de absorção, levando às diferenças nas $C_{\text{máx}}$. O resultado dos testes de bioequivalência das AUCs também foi comparável entre os dois esquemas por via SC, com biodisponibilidade similar.

Quando os autores do estudo 2 compararam as vias IV e SC com placebo salino ou com hialuronidase, obteve-se um $t_{\text{máx}}$ significativamente menor por via SC nos dois esquemas do que por via IV, claramente entendidos e justificados por Lüllmann e Mohr (2004), cuja avaliação dos perfis de absorção das vias parenterais de administração de medicamentos apontam para um $t_{\text{máx}}$ por via IV > por via SC.

Ainda comparando-se as vias IV e SC, as $C_{\text{máx}}$ foram maiores por via IV, fato já esperado, indicando que a via SC tem absorção mais lenta, mas com manutenção da concentração por tempo mais prolongado. Os outros parâmetros farmacocinéticos, como o $t_{1/2}$ de eliminação e as AUCs, foram comparáveis entre os três esquemas (por via IV, por via SC + placebo salino e por via SC + hialuronidase), bem como os testes de bioequivalência.

Embora tenha sido observada uma disponibilidade do medicamento para a circulação significativamente mais lenta pela via SC se comparada com a via IV, no geral, o tempo de permanência de Ceftriaxona na circulação e as características de eliminação foram semelhantes nos três esquemas.

Os resultados desse estudo fortalecem as publicações prévias sobre a Ceftriaxona SC, cujos parâmetros farmacocinéticos observados foram similares, como no estudo de Melin-Coviaux et al. (2000). No entanto, apesar do forte nível de evidência, apresenta a limitação na extrapolação, com segurança, desses mesmos resultados para indivíduos enfermos, já que a amostra desse estudo foi composta somente por indivíduos saudáveis.

No **estudo 6** de Melin-Coviaux et al. (2000), a eficácia da Ceftriaxona foi avaliada por via SC comparativamente à via IV na dose de 1 g/dia por 7 dias em 25 idosos com infecção respiratória (ITR) baixa não complicada a partir dos parâmetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, concentração média (C0 hora), concentração residual (C24 horas), constante de eliminação renal, $t_{1/2}$ de eliminação, depuração plasmática, AUC e biodisponibilidade.

Houve randomização dos sujeitos em dois grupos que receberam aleatoriamente Ceftriaxona por via IV ou SC. Constatou-se, ao final dos 7 dias, que os principais parâmetros farmacocinéticos foram comparáveis entre os dois grupos,

além do desaparecimento da febre, de sintomas respiratórios e auscultatórios na maioria dos casos, ao exame clínico, em ambos os grupos.

Através dos exames laboratoriais, os autores descreveram que foi possível notar uma redução da proteína C-reativa (PCR) para todos os casos, sendo uma prova biológica da eficácia terapêutica de Ceftriaxona. Cabe esclarecer que essa é uma proteína plasmática reagente de fase aguda produzida pelo fígado e que sua concentração é muito baixa em indivíduos saudáveis, porém, em presença de infecções ou processos inflamatórios, apresenta-se comumente aumentada, podendo atingir tamanho 2 a 100 vezes maior que o normal (BROSCO, 2009).

Voltando ao estudo farmacológico, foi possível concluir que os resultados de C0 hora e C24 horas não diferiram estatisticamente, confirmando o estado de equilíbrio para as duas vias de administração nesses dois momentos de avaliação da concentração. A partir da 3ª hora, a evolução das taxas séricas foi idêntica para as duas vias de administração e o $t_{1/2}$ de eliminação plasmática e a depuração plasmática não diferiram significativamente entre as vias SC e IV. Apenas as $C_{\text{máx}}$ por via SC e IV tiveram diferenças estatisticamente significativas, sendo 97,3 e 146,9 mg/ml, respectivamente. Observou-se 100% de biodisponibilidade da via SC.

No organismo humano, o $t_{1/2}$ de eliminação plasmática é o tempo em que um fármaco ou seu metabólito leva para que 50% da sua dose inicial seja eliminada do sangue e a depuração plasmática de uma substância refere-se à velocidade (mL/min) que o fármaco ou um metabólito leva para ser eliminado do organismo (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Substâncias com $t_{1/2}$ de eliminação prolongado podem sofrer acúmulo quando há administração em doses repetidas, como já discutido por Ashley (2011). Isso é de fundamental interesse para a administração de medicamentos em pacientes com insuficiência renal ou hepática e em interações medicamentosas. Assim, quanto maior a depuração, maior a velocidade na qual a substância é eliminada do organismo (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Os parâmetros farmacocinéticos avaliados no estudo 2, discutido anteriormente, tiveram alguns resultados similares ao encontrado no estudo 6 como o $t_{1/2}$ de eliminação e a biodisponibilidade que em ambos os estudos foi comparável entre as vias SC e IV. Já a $C_{\text{máx}}$, por exemplo, foi maior quando utilizou-se a via IV do que a via SC no estudo 2, e no estudo 6 não foram observadas diferenças significativas entre as vias de administração.

Considera-se que existiu bioequivalência entre as duas vias após a análise estatística das AUCs. Considera-se também que as taxas residuais de Ceftriaxona plasmática na 24^a hora foram perfeitamente eficazes, com concentrações largamente superiores à MIC dos germes mais frequentemente encontrados nas infecções broncopulmonares do idoso. Vale ressaltar que a MIC corresponde à menor concentração alcançada que torna um antibiótico capaz de inibir o crescimento do microorganismo ou destruí-lo. Dessa forma, ter concentrações muito superiores à MIC é um dos elementos fundamentais para o êxito na terapêutica.

Quanto ao delineamento deste estudo, foi um ECRC com uma amostra bastante heterogênea entre os 25 indivíduos, sendo 9 homens e 16 mulheres. Essa grande variabilidade interindividual pode influenciar nos resultados, principalmente para a via SC, em relação ao percentual de gordura corporal diferente entre homens e mulheres. Identificou-se a necessidade de outros testes estatísticos para avaliação das diferenças intra e inter grupos quanto aos exames realizados, aos sintomas manifestados em relação à melhora ou piora, tempo de evolução em determinado gênero (masculino ou feminino), já que podem diferir entre si.

Além dessas considerações, cabe ressaltar aqui que a técnica de randomização empregada no estudo 6 foi de acordo com a ordem de recrutamento, o que Jadad et al. (1996) consideram inadequado, pois pode introduzir algum viés subjetivo dos investigadores. De acordo com Gordis (2010), o elemento crucial da randomização é a imprevisibilidade da próxima alocação do sujeito a fim de garantir que todos os indivíduos tiveram a mesma chance de alocação em um ou outro grupo de tratamento.

O grupo controle nesse estudo não foi *crossover* – o ideal seria se o controle fosse o próprio grupo que recebeu a intervenção, para garantir um parâmetro de controle mais fidedigno, mantendo constantes as variações entre os indivíduos em muitas características que podem afetar a comparação da efetividade dos dois esquemas de administração (GORDIS, 2010).

Assim sendo, o estudo 6 trouxe maior número de elementos para confirmar a possibilidade de utilização de Ceftriaxona por via SC, como a eficácia terapêutica a partir de resultados de cura da infecção e o controle da proteína C-reativa, já os outros estudos abordando o mesmo antibiótico apresentaram somente a presunção de eficácia a partir dos parâmetros farmacocinéticos analisados.

O **estudo 9**, publicado por Bricaire et al. (1988), foi um quase experimento que se propôs a estudar a farmacocinética e a tolerância do Ceftriaxona administrado por via SC entre 12 indivíduos saudáveis e doentes. O estudo foi dividido em duas fases, sendo que a 1ª incluiu os sujeitos saudáveis que receberam 2 g de Ceftriaxona associada à injeção prévia de lidocaína a 1% por via SC e a 2ª com sujeitos doentes que receberam inicialmente 2 g de Ceftriaxona por via IV e depois por via SC associada também à injeção prévia de lidocaína a 1%.

Os parâmetros farmacocinéticos estudados relacionam-se principalmente às concentrações séricas obtidas por via SC. Neste estudo elas foram muito satisfatórias de uma forma geral, aproximando-se do que foi alcançado por via IV. Na 1ª fase do estudo, as concentrações séricas por via SC alcançaram o seu pico em 3 horas e o declínio na 24ª hora. Na 2ª fase do estudo, as concentrações séricas alcançadas em 2 horas foram maiores para a via IV do que para a via SC. Por outro lado, após 24 horas, estas foram menores para a via IV do que para a via SC, o que está de acordo com o perfil de absorção dessa via de administração parenteral, tópico já discutido anteriormente. Nos indivíduos doentes, as concentrações séricas atingiram índices terapêuticos superiores à MIC dos microorganismos causadores da infecção. Esse resultado é similar ao constatado por Melin-Coviaux et al. (2000) no estudo 6. Com a dose de 2 g de Ceftriaxona em 24 horas, foi possível obter concentrações séricas eficazes, autorizando teoricamente o seu uso a partir da confirmação dos parâmetros farmacocinéticos em similaridade aos achados dos estudos 2 e 6 já discutidos.

Cabe ressaltar que o estudo 9 foi um quase experimento no qual não houve randomização dos sujeitos para inclusão. Entretanto, na 2ª fase, os sujeitos foram seus próprios controles (*crossover*): cada indivíduo recebeu Ceftriaxona por via SC e IV. De acordo com Gordis (2010), isso permite comparar as mudanças nos grupos de pacientes quando recebem o novo tratamento e compará-las em relação ao tratamento atual, eliminando a possibilidade de viés em relação aos parâmetros avaliados entre os indivíduos.

No **estudo 12**, um ECRC publicado por Borner et al. (1985), a farmacocinética da Ceftriaxona após administração SC e IV foi comparada em 10 indivíduos submetidos à três esquemas de administração: 2 g via IV, 0,5 g via IV e 0,5 g via SC. Após a avaliação da via IV, observou-se que o $t_{1/2}$ de eliminação foi menor após 0,5 g do que após 2 g. Esse parâmetro farmacocinético corresponde ao

tempo necessário para que a concentração plasmática e a quantidade de fármaco no organismo se reduzam à metade (TOLZER; ROWLAND, 2009).

As médias das concentrações séricas foram muito similares às obtidas após infusão IV e SC para as mesmas doses (0,5 g), com manutenção de concentração discretamente superior para a via SC, além de um $t_{\text{máx}}$ maior para a via SC do que para a via IV, conforme os achados nos estudos 2, 6 e 9 já discutidos anteriormente.

A AUC foi proporcionalmente menor para 2 g (IV) do que para 0,5 g (SC e IV), independentemente da via de administração. Entretanto, foi semelhante para as duas vias SC e IV. Houve biodisponibilidade de 96% para a via SC – isso equivale a dizer que a dose não alterada de Ceftriaxona por via SC que atingiu a circulação sistêmica foi de aproximadamente 100%. Os metabólitos ativos de Ceftriaxona sofreram biotransformação através de reações químicas e enzimáticas no organismo e por isso não foram encontrados na urina. Ashley (2011) reitera que a presença de metabólitos ativos na urina relaciona-se com a filtração glomerular reduzida, alterando os efeitos farmacológicos do fármaco.

Cabe ressaltar que, apesar de ser um ECRC, ocorreu limitação em relação ao delineamento deste estudo, em especial à falta de descrição, no texto, dos critérios de inclusão e exclusão; apenas as características dos sujeitos escolhidos para a amostra foram explicitadas.

Em suma, constatou-se, através desses 4 estudos sobre o Ceftriaxona, que os aspectos farmacocinéticos foram favoráveis à administração por via SC. Apesar das $C_{\text{máx}}$ inicialmente terem sido menores para a via SC do que para a via IV, alcançaram níveis plasmáticos plenamente satisfatórios com tempo de ação prolongado e taxa de absorção muito similar à das vias IV e IM. A utilização de hialuronidase aumentou a capacidade de absorção por via SC, aumentou a $C_{\text{máx}}$ e adiantou em 1 hora o $t_{\text{máx}}$. Quando se comparou as vias SC e IV, foi possível confirmar o estado de equilíbrio para as duas vias de administração e 100% de biodisponibilidade para a via SC. As taxas residuais de Ceftriaxona plasmática tiveram índices terapêuticos largamente superiores à MIC dos microorganismos causadores da infecção. A partir desses dados, é possível afirmar que existe uma presunção de eficácia terapêutica a partir dos parâmetros farmacocinéticos avaliados.

Cefepime - outro antibiótico que também aborda a temática eficácia terapêutica foi publicado por Wlaker et al. (2005), numerado como **estudo 4** nesta revisão integrativa. É considerado uma Cefalosporina de 4ª geração com atividade bactericida contra microorganismos gram-positivos e gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias, inclusive cepas produtoras de beta-lactamases, responsáveis por sepses graves resistentes aos antibióticos tradicionais. Possui um mecanismo de ação similar ao das outras Cefalosporinas através da inibição da síntese da parede celular da bactéria à qual se liga. É administrável apenas por via parenteral em doses variáveis de 1 e 2 g de acordo com a severidade da infecção e da função renal do paciente para o tratamento de pneumonia, infecção do trato urinário, pele e neutropenia febril, dentre outras indicações (CHEATHAM et al., 2011; GOODMAN; GILMAN, 2010).

Sua atividade bactericida é tempo-dependente, por isso o parâmetro farmacológico mais importante é o $t > MIC$. Crandon et al. (2010), analisando a MIC do Cefepime em pacientes com infecção de trato urinário causada por *Pseudomonas aeruginosa*, constataram que os indivíduos se tornavam mais propensos a experimentar a falha microbiológica se $t \leq MIC$ em 60% reforçando que a eficácia terapêutica é alcançada quando $t > MIC$. Com um $t_{1/2}$ de eliminação plasmática em torno de 2 horas, esse antibiótico penetra facilmente através dos tecidos e é excretado por via renal, preferencialmente. Possui baixa ligação às proteínas – cerca de 20% apenas.

No estudo 4, o objetivo foi determinar a farmacocinética e a tolerabilidade de uma dose única de Cefepime por via SC em voluntários saudáveis. Para isso, foi administrado 1 g desse antibiótico por via SC em 10 voluntários jovens com idade média de 27 anos e avaliados os seguintes parâmetros farmacocinéticos: $C_{máx}$, $t_{1/2}$ de eliminação, AUC e depuração total.

Foram, então, comparados os parâmetros farmacocinéticos da via SC com os da via IM de um estudo publicado em 1990, em que Barbhaiya et al. observaram um perfil farmacocinético por via SC muito semelhante ao obtido com dose única IM. A partir dessas comparações, concluíram que não houve diferença significativa entre todos os parâmetros farmacocinéticos avaliados referentes à administração única IM do estudo prévio e a via SC desse estudo.

Ressalta-se que nesse quase experimento não houve randomização, e para o grupo controle ou de comparação foi utilizado o controle histórico a partir de dados

do estudo publicado por Barbhaiya et al. (1990), no qual relatavam o uso de Cefepime por via IM em um grupo de indivíduos. Segundo Gordis (2010), apesar de esse delineamento parecer simples e atraente, vem acompanhado de possibilidades maiores de viés, dentre as quais está a impossibilidade de se organizar um sistema metódico de coleta de dados dos indivíduos estudados no passado, sendo apenas daquilo que ficou registrado para finalidades clínicas da época. A consequência é a provável diferença nos desfechos entre os indivíduos que receberam a terapêutica anterior e a atual. Outra dificuldade apontada é a incerteza de que as possíveis diferenças observadas nos desfechos entre o grupo do passado e o grupo atual se devam à terapia empregada ou às mudanças ocorridas em decorrência da evolução temporal dos procedimentos.

Apesar dessa comparação com grupos distintos temporalmente, a comparação entre as vias SC e IM é possível a partir das similaridades quanto às características farmacológicas de absorção e disponibilidade. Além disso, a via IM também é utilizada alternativamente à via IV quando da sua impraticabilidade – isso justifica a comparação entre elas. No entanto, o estudo foi limitado pela ausência de randomização, de controle dentro do próprio estudo e de utilização de doses repetidas para refletir um curso completo do tratamento antibioticoterápico, pois o tratamento proposto no estudo 4 foi a dose única, que é insuficiente para contemplar um tratamento completo. Importante considerar que o objetivo do estudo 4 não foi avaliar eficácia terapêutica a partir da melhora da infecção, e sim uma presunção de eficácia a partir dos parâmetros farmacocinéticos que possibilitam convergir para essa compreensão.

Em suma, a comparação dos parâmetros farmacocinéticos para as vias SC e IM do Cefepime foram similares, convergindo para uma presunção de eficácia terapêutica por via SC para esse antibiótico.

Ertapenem – o estudo 1, de autoria de Frasca et al. (2010), aborda o uso desse antibiótico, que é um Carbapenêmico do grupo dos β -lactâmicos com mecanismo de ação semelhante ao das Cefalosporinas. É um antibiótico com efeito contra bactérias gram-negativas, reservado na prática clínica para utilização contra germes produtores de β -betalactamase de espectro estendido. Possui eliminação primária através de filtração glomerular e secundária através de metabolismo hepático, com disponibilidade para administração parenteral na dose de 1 g.

Os autores do estudo 1 realizaram um quase experimento comparando a farmacocinética do Ertapenem após infusões IV e SC por 30 minutos em dose única diária, a fim de determinar se a administração SC do Ertapenem poderia ser uma alternativa viável à infusão IV em pacientes com rede venosa limitada. Para tanto, selecionaram 6 indivíduos adultos e administraram 1 g de Ertapenem IV por 7 dias, passando para a via SC no 8º dia. Em seguida, o tratamento retornou para a via IV até a finalização do mesmo. A dose diária de 1 g já foi apontada para alguns tratamentos de infecções de pele e de trato urinário como sendo adequada em indivíduos saudáveis. Entretanto, sabe-se que a farmacocinética em indivíduos criticamente enfermos se modifica em decorrência de alterações de peso, ingestão hídrica, albuminemia, edema, valores baixos de hematócrito podendo resultar em mudanças marcantes no $t_{1/2}$ de eliminação, no volume de distribuição e na depuração (BOYADJIEV et al, 2011).

No estudo 1 observou-se que o pico de $C_{\text{máx}}$ no início foi 3 vezes menor para a infusão SC do que para a via IV. No entanto, 3 horas após a dosagem por via SC, em média, as concentrações plasmáticas tornaram-se discretamente maiores para a administração SC do que para a via IV. Tal fato em relação ao perfil de absorção da via SC já foi discutido anteriormente com referência a Lüllmann e Mohr (2004) como sendo mais lento por via SC, mas com $t_{\text{máx}}$ maior para a via SC do que pela via IV, cerca de 5 vezes no estudo 1. As AUCs foram virtualmente idênticas para as duas vias de administração, confirmando por completo a biodisponibilidade pela via SC.

Houve diferença estatisticamente significativa entre os $t_{1/2}$ de eliminação da via SC e IV, no qual a via SC apresentou um $t_{1/2}$ de eliminação maior em aproximadamente 50%; essa redução do pico de concentração do Ertapenem mais lenta após a administração SC não implica em maiores consequências para a eficácia terapêutica. O parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico mais relevante para a eficácia terapêutica foi o $t > \text{MIC}$, já que a atividade antimicrobiana do Ertapenem também é considerada tempo-dependente, assim como o Cefepime. Após as simulações para avaliação da susceptibilidade de microorganismos ao Ertapenem, observou-se o t em um intervalo de dose da concentração de 30 a 40% da MIC independente da via de administração, o que sugere que a via SC pode alcançar o mesmo intervalo de MIC.

Apesar do baixo nível plasmático de proteínas comumente encontrado em pacientes em CP (ARENDS et al., 2006), este deve influenciar positivamente para a

concentração plasmática maior de antibióticos livres, significando uma expectativa de aumento na eficácia terapêutica. Assim, ainda que a via SC levasse a uma concentração plasmática de antibiótico menor do que a via IV, poderia ter níveis de concentração de fármaco livres para efeitos farmacológicos maiores não ligados a proteínas plasmáticas.

Em suma, o Ertapenem por via SC foi equivalente à infusão por via IV em termos de eficácia terapêutica estimada no estudo 1, permitindo colocá-lo em condições de ser uma alternativa à via IV, de acordo com os resultados alcançados. No entanto, consideramos que o estudo apresentou um limitado número de participantes (n=6) – essa pequena população pode ser insuficiente para conclusões que possam ser aplicadas a outras populações com segurança. Assim, essa hipótese deve ser confirmada em uma população maior de pacientes. Além disso, o estudo não foi randomizado e os critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos na pesquisa não foram descritos. Apesar dos resultados favoráveis, há que se considerar as limitações que podem introduzir viés ao estudo.

Teicoplanina – Barbot et al. (2003) realizaram um ECRC, que nessa revisão foi numerado como **estudo 5**, abordando o uso da Teicoplanina. Ressalta-se que esse antibiótico pertence à classe dos Glicopeptídeos, cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da síntese da parede celular bacteriana a partir de outros importantes processos biológicos (Silva, 2006) e representa uma alternativa aos β -lactâmicos em pacientes alérgicos. É ativo, principalmente, contra bactérias gram-positivas, incluindo *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e demais espécies. A Teicoplanina pode ser administrada com segurança através da via IV e IM, alcançando níveis terapêuticos no líquido pericárdio, pleural, sinovial e ascítico, no fígado, pulmões, coração, interior de abscessos, ossos, urina e pouco na bile. A dose usual é de 6 mg/kg a cada 12 horas para indivíduos com função renal normal. Sua biodisponibilidade IM é de 90 a 92%, e sua $C_{\text{máx}}$ é alcançada em 2 a 4 horas após a administração. A eliminação é renal e ocorre por filtração glomerular. Esse antibiótico tem um $t_{1/2}$ de eliminação longo (de 90 a 157 horas, em pacientes com função renal normal) (AHN, 2011; GOODMAN; GILMAN, 2010).

O objetivo do estudo 5 foi comparar os parâmetros farmacocinéticos da Teicoplanina IV ou SC no plasma de pacientes criticamente enfermos internados em UTI. Para isso, foram selecionados 12 pacientes com suspeita de infecção

nosocomial por germes sensíveis à Teicoplanina que receberam inicialmente uma dose de ataque de 6 mg/kg por via IV e em seguida por via IV ou SC, de maneira que todos os pacientes receberam antibióticos através das duas vias de administração. No 3º dia, foram randomizados em dois grupos para a análise dos parâmetros farmacocinéticos das vias IV e SC, sendo que a partir do 4º dia receberam o antibiótico por via IV até o término do tratamento.

A dose desse antibiótico para adultos é de 6 a 30 mg/kg/dia, sendo as doses mais elevadas reservadas ao tratamento de infecções estafilocócicas graves. É possível administrar uma dose única ao dia no tratamento da maioria das infecções, devido ao $t_{1/2}$ de eliminação sérica prolongado do fármaco (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Globalmente, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre qualquer um dos parâmetros farmacocinéticos nos pacientes dos grupos 1 e 2 no estudo de Barbot et al. (2003), mas foram observadas diferenças interindividuais grandes e imprevisíveis nesse grupo pequeno. Em um paciente, observou-se AUC aproximadamente 40% menor por via SC do que por via IV e em outros três, esses índices de sucesso foram muito baixos.

No início do estudo farmacocinético, as concentrações de Teicoplanina no plasma não diferiram significativamente entre as vias SC e IV. As concentrações subsequentes foram maiores com a via IV apenas durante as primeiras 3 horas e em seguida, as concentrações por via SC foram superiores. Esse valor inicial menor seguido de um aumento para a via SC, que se aplicou para os estudos anteriores e foi observado também neste estudo, confirmam a capacidade da via SC de absorver e disponibilizar o fármaco, superando as concentrações por via IV e se mantendo por tempo superior (LÜLLMANN; MOHR, 2004).

A correlação entre os níveis séricos de albumina e a $C_{\text{máx}}$ (SC ou IV) permitiu concluir que independente da via de administração, os níveis baixos de albumina induzem a níveis baixos desse antibiótico no plasma e a níveis altos de depuração aparente total, já que a Teicoplanina liga-se estreitamente às proteínas plasmáticas (90-95%), segundo Goodman e Gilman (2010). Isso se aplica ao paciente em CP, cuja desnutrição protéico-calórica piora a *performance* da via de administração parenteral, independente de qual seja ela.

Ahn et al. (2011) afirmam que a atividade bactericida da Teicoplanina não é dose-dependente. Assim, quando a MIC é ultrapassada, a dosagem pode ser

ajustada de acordo com a concentração plasmática. Concordam também que o maior grau de ligação às proteínas plasmáticas pode ser responsável por sua reduzida fração sérica livre e atividade bactericida reduzida.

Os pacientes do estudo 5 tinham albuminemia profunda, portanto, não se pode desconsiderar que as concentrações do antibiótico livre no plasma tenham sido maiores do que aquelas previstas na avaliação total do medicamento. Na realidade, a albumina livre no sangue não pôde ser determinada devido às limitações analíticas, mas, independentemente da via de administração, baixos níveis de albumina no plasma induzem a um baixo nível de antibiótico plasmático e alta depuração do medicamento. Quando não há ligação com a proteína, ele permanece livre no plasma e disponível para a filtração, mas mesmo assim sua fração livre no plasma encontra-se em concentrações muito elevadas.

Obteve-se que $t_{\text{máx}}$ e as $C_{\text{máx}}$ foram significativamente maiores por via SC nos dois grupos, fatos já esperados, indicando que a via SC tem absorção mais lenta, mas com manutenção da concentração. O principal aspecto farmacodinâmico analisado foi a proporção do intervalo de tempo em que a dose de concentração da Teicoplanina plasmática excedeu o valor-alvo de 10 microgramas/ml ($t > \text{MIC}$) e a razão de AUC/MIC para 10. Para a Teicoplanina, a MIC foi estimada em 10 microgramas/ml e os valores de AUC, apesar das diferenças pontuais, não diferiram estatisticamente entre as duas vias, o que permitiu concluir que houve bioequivalência entre as vias SC e IV.

Apesar de ser um ECRC, ressalta-se que o método de randomização para alocação dos indivíduos nos grupos deu-se através de envelopes lacrados, o que segundo Jadad et al. (1996) não é uma forma adequada de se garantir a aleatorização dos sujeitos; sem essa garantia, as possibilidades de vieses são maiores. Além disso, o estudo foi realizado em um N de 12 indivíduos, sendo uma amostra considerada pequena por Polit, Beck e Hungler (2004), que recomendam em ECRC uma amostra grande e heterogênea para que os resultados sejam representativos.

As diferenças interindividuais observadas nessa pequena população não podem ser descartadas como possíveis fatores de alteração dos parâmetros farmacocinéticos avaliados nesse estudo. Apesar de não ter havido diferenças estatisticamente significativas, observou-se uma diferença de AUC 40% menor por via SC do que por via IV para um dos indivíduos, apontando que a bioequivalência

entre as duas vias para esse paciente esteve fora do padrão observado para os outros indivíduos.

Outro fator a ser considerado é a obesidade, que também pode alterar os parâmetros farmacológicos e, principalmente, reduzir a biodisponibilidade de um fármaco administrado por via SC. Nesse estudo, os pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 28 (obesidade grave) foram excluídos para reduzir os vieses. Portanto, não se pode desconsiderar a influência das características individuais nos parâmetros dessa pequena população.

Há que se considerar também que a amostra deste estudo foi composta por pacientes criticamente enfermos e nessa população a absorção e a difusão adequadas de antibióticos para o tecido SC podem ser modificadas por fatores decorrentes de alterações fisiológicas ligadas à absorção tecidual, incluindo o uso de vasopressores com seus efeitos na vasoconstrição periférica. Por isso, os usuários desses tipos de medicamentos também foram excluídos do estudo. Outro motivo para exclusão dos indivíduos foi a observação prévia de disfunção renal, já que a Teicoplanina é excretada por essa via.

Em se tratando de indivíduos em condições críticas, que necessitam de imediata intervenção em seus processos infecciosos, há que se considerar a possibilidade de doses de ataque por via IV a fim de atingir níveis plasmáticos terapêuticos e a manutenção desses níveis com a administração SC. Importante destacar que o que faz aumentar a eficácia terapêutica não é o pico de concentração plasmática e sim o intervalo de tempo que o medicamento permanece em uma concentração sérica estável (AHN et al., 2011).

A partir do exposto, conclui-se que a eficácia terapêutica para esse antibiótico está relacionada com o maior tempo de permanência do fármaco na corrente sanguínea e não com picos séricos. Assim, a via SC suporta tal manutenção de níveis terapêuticos por tempo superior ao da via IV e alcança índices terapêuticos superiores à MIC.

Ampicilina e Tobramicina – o estudo 7, de autoria de Champoux et al. (1996), foi um quase experimento, com o objetivo de avaliar a viabilidade da via SC para a administração de Ampicilina e Tobramicina, que são dois antibióticos de grupos farmacológicos diferentes: a Ampicilina é uma penicilina, pertencente ao grupo dos antibióticos com anel β -lactâmico e tem um mecanismo de ação similar ao

das cefalosporinas e carbapenêmicos já discutidos anteriormente. Possui amplo espectro de ação sobre bacilos gram-positivos e gram-negativos, de acordo com Alves Ferreira (2007).

A Tobramicina é um Aminoglicosídeo com propriedades bactericidas que agem por inibição da síntese proteica das bactérias. A administração por via parenteral, comumente IV e IM ou em formas de cremes tópicos para o tratamento de lesões de pele ou colírios são as apresentações disponíveis, já que a absorção por VO é limitada. A proporção de $C_{\text{máx}}$ para a MIC nas faixas terapêuticas é alcançada num intervalo de 4,5 a 10 mg/ml. A excreção é renal com um $t_{1/2}$ de eliminação pequeno, cerca de 2 horas. Esse antibiótico é indicado para uso em processos infecciosos causados por bactérias gram-negativas, raramente em gram-positivas devido à menor toxicidade de outros antibióticos igualmente eficazes. Apresentam potencial ototóxico e nefrotóxico e podem acumular-se em pacientes com comprometimento renal, sendo necessário ajuste posológico e controle dos níveis plasmáticos (CONIL et al., 2011; FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

Os 43 participantes foram divididos inicialmente para o estudo de toxicidade (16 indivíduos) e de farmacocinética (27 indivíduos). O estudo de toxicidade será discutido na categoria tolerância local, a seguir. Para o estudo farmacocinético, os participantes foram subdivididos em dois braços: AMPICILINA - 12 jovens e 10 idosos (N=22) e TOBRAMICINA - 10 jovens e os mesmos 10 idosos do braço da Ampicilina (N=20). Entretanto, 5 jovens participaram de ambos os braços do estudo farmacocinético. Todos os participantes de ambos os braços receberam antibiótico por via SC e IV na mesma dose, de acordo com o antibiótico. Para ambas as vias, a dose de Ampicilina foi 1 g e para Tobramicina foi 80 mg. Apesar de não haver citação dos autores no texto, acredita-se que essas doses tenham sido únicas ao dia, já que as doses usuais recomendadas são de 2 a 12 g ao dia para a Ampicilina, e para a Tobramicina em pacientes com função renal normal é de 2 a 3 mg/kg/dia, podendo chegar até 5 mg/kg/dia em adultos com infecções graves, com redução da posologia para 3 mg/kg/dia tão logo seja clinicamente indicado, a fim de evitar aumento da toxicidade (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

Para a via SC foram adicionadas 75 unidades de hialuronidase ao antibiótico e mais 75 unidades aplicadas diretamente no sítio de inserção do cateter. O uso de hialuronidase já foi discutido anteriormente em concordância com Spandorfer (2011),

que analisa a possibilidade maior de absorção através do tecido SC com a administração prévia dessa enzima.

Em relação aos aspectos farmacocinéticos dos dois antibióticos, a concentração plasmática por via SC aumentou muito mais lentamente do que com a via IV, como consequência do perfil de absorção mais lento através da via SC. Isso levou à $C_{\text{máx}}$ muito menor, mas com um $t_{\text{máx}}$ maior do que quando por via IV, evento já previsto por via SC quanto à entrega do antibiótico para a circulação muito mais lentamente do que por via IV. Essas diferenças foram independentes da idade, ou seja, a idade não influenciou a via de absorção do antibiótico. O $t_{1/2}$ de eliminação de ambos os antibióticos foi maior por via SC quando comparado com a via IV em jovens e idosos.

A constante de eliminação da Ampicilina e da Tobramicina foi menor por via SC do que por via IV independentemente da idade (em idosos esse dado foi menor, não dependendo da via de administração). Ressalta-se que com o envelhecimento há um declínio progressivo na reserva funcional de múltiplos órgãos e sistemas que podem influenciar a disposição e a farmacocinética dos fármacos, associado a comorbidades e polifarmácia comumente observados nessa população. De acordo com Shi e Klotz (2011), cerca de um terço dos idosos não apresentam diminuição da função renal e em cerca de dois terços, esse declínio está relacionado, principalmente, à preexistência de doenças cardiovasculares. Dessa forma, justificam a recomendação de ajuste das doses de acordo com a função renal, pois essas disfunções renais podem aumentar o risco de toxicidade por manterem um aumento do volume de distribuição, que por sua vez, resulta em um maior pico de concentração e maior $t_{1/2}$ de eliminação.

No braço da Ampicilina, a AUC da via SC foi maior do que a via IV para os idosos, ou seja, houve maior disponibilidade por via SC. Para os jovens não houve diferença estatisticamente significativa, o que equivale a dizer que as duas vias de administração foram bioequivalentes. A constante de eliminação foi menor em idosos do que em jovens, independentemente da via de administração. A depuração sistêmica foi menor para ambos os antibióticos em idosos do que em jovens por causa da função renal.

No braço da Tobramicina, a AUC foi praticamente idêntica para ambas as vias. A constante de eliminação apresentou-se menor quando o antibiótico foi administrado por via IV independente da idade, e menor também em idosos do que

em jovens em ambas as vias de administração SC e IV. A depuração da Tobramicina foi menor em idosos e jovens, independentemente da via de administração, já que nos idosos a função renal e a constante de eliminação estão diminuídas.

Enfim, a via de administração SC modificou ligeiramente os parâmetros farmacocinéticos de ambos os antibióticos, independente da faixa etária, já que o estudo foi realizado com grupos de jovens e idosos. Foram observadas pequenas mudanças na absorção, distribuição e eliminação, quando comparadas as duas vias SC e IV, mas tais fatores não demonstraram ser determinantes para descaracterizar a utilização desses antibióticos por via SC. Ao contrário, os dados farmacocinéticos que convergem para a comprovação da eficácia terapêutica sugerem que existe uma utilidade potencial da via SC para antibióticos e outros medicamentos.

Amicacina – o estudo 17, de Leng, Saux e Latrille (1979), sobre o uso de Amicacina por via SC foi um quase experimento, no qual utilizou-se esse antibiótico com o objetivo de determinar os parâmetros farmacocinéticos após injeções pelas vias IV, IM e SC e comparar as concentrações sanguíneas para uma pessoa recebendo a mesma quantidade de antibiótico pelas vias IM e SC.

A Amicacina pertence à classe dos Aminoglicosídeos com mecanismos de ação similares à Tobramicina, anteriormente discutido. No entanto, apresenta maior espectro de ação sobre bactérias gram-negativas e resiste à maioria das enzimas mediadas por plasmídeos bacterianos e no tratamento empírico de infecções hospitalares de germes resistentes à Gentamicina. Pode provocar ototoxicidade e nefrotoxicidade (GOODMAN; GILMAN, 2010).

No estudo 17, 5 sujeitos saudáveis receberam injeções de Amicacina pelas 3 vias de administração, com intervalo de 1 semana entre as doses. Dose IV: 3 mg/kg, dose IM: 7,5 mg/kg e dose SC: 7,5 mg/kg. Foram colhidas amostras de sangue e de urina para avaliar a eliminação por via renal. Cabe reafirmar que a dose terapêutica recomendada usualmente é de 3 a 5 mg/kg/dia, de acordo com Fuchs, Wannmacher e Ferreira (2006). Entretanto, esse estudo sobre a Amicacina não teve a intenção de avaliar a eficácia terapêutica a partir de melhora de sintomas, mas apenas avaliar se os parâmetros farmacocinéticos foram alcançados pelas duas vias IV e SC; por isso, as doses foram semanais e não diárias.

As taxas de concentrações séricas de Amicacina após a administração IV foram altas inicialmente, com diminuição ao longo do tempo e, após 8 horas da injeção, muito baixas. Para as vias IM e SC, elas foram inicialmente baixas, aumentando na primeira hora e meia e diminuindo ao longo de 8 horas, mas mantendo-se superior à concentração sérica para a via IV. Novamente, o perfil de absorção através da via SC é aqui demonstrado como sendo capaz de proporcionar concentrações séricas satisfatórias e maiores do que a concentração por via IV ao longo do tempo (LÜLLMANN; MOHR, 2004).

A AUC por via IM foi superior às vias IV e SC, com biodisponibilidade das vias IM e SC, respectivamente 59 e 54%. Isso significa que a dose não alterada de Amicacina por via SC e IM que atingiu a circulação sistêmica foi considerada similar. Nessas condições, as duas vias foram consideradas bioequivalentes. Os efeitos, no que respeita à eficácia e segurança, foram essencialmente os mesmos.

O $t_{1/2}$ médio de eliminação, o volume de distribuição e a depuração corporal total foram superiores para a via SC em relação à via IV e IM. Após injeção IM e SC, a quantidade eliminada na urina em 4 horas correspondeu a 40% da dose, e em 12 horas atingiu 62 e 63%, respectivamente.

Em conclusão, a administração de Amicacina por via SC permitiu taxas séricas elevadas e precoces. O $t_{1/2}$ de eliminação, o volume de distribuição e a depuração corporal elevados fazem dessa via uma boa alternativa à via IV, já que as vias IM e SC foram bioequivalentes. Cabe ressaltar que os resultados sobre a eficácia do medicamento a partir dos parâmetros farmacocinéticos avaliados falam em favor do uso da via SC para administração desse antibiótico. No entanto, há que se considerar as limitações em relação ao seu delineamento, como a ausência de explicitação dos critérios de inclusão e exclusão, e de comparações estatísticas entre os valores dos parâmetros farmacocinéticos apresentados. Outra limitação refere-se ao N restrito de apenas 5 participantes, pois os dados obtidos nesse pequeno estudo, ao serem extrapolados para outras populações, são passíveis de questionamentos.

O **estudo 3**, de Robelet et al. (2009), foi classificado como uma revisão integrativa com nível de evidência V, considerado fraco. Teve como objetivo investigar os dados científicos sobre tolerância e eficácia dos antibióticos

administrados por via SC em idosos. Identificaram-se 10 classes de antibióticos e dessa forma foram descritos os resultados.

A classe dos Aminoglicosídeos foi a mais estudada, com 10 artigos. O $t_{\text{máx}}$ após o uso SC foi atrasado em relação à via IV e a $C_{\text{máx}}$ foi significativamente inferior com a via SC do que com a via IM, porém, superior à MIC, o que garante a dose terapêutica. As Cefalosporinas tiveram 4 artigos nos quais se observaram diferenças significativas para as vias SC e IV em relação aos parâmetros farmacocinéticos, bem como para os dados de eficácia, que obtiveram níveis terapêuticos compatíveis por via SC. Apenas um estudo da classe das Penicilias foi identificado e apresentou dados farmacocinéticos de eficácia terapêutica favoráveis à administração por via SC.

Tanto os estudos com Glicopeptídeos (1 artigo) quanto os com Carbapenemas (1 artigo) foram realizados em indivíduos saudáveis e em doses subclínicas. No entanto, os dados farmacocinéticos dos Glicopeptídeos apontam para uma inexistência de diferença estatisticamente significativa entre as duas vias de administração (IV e SC), ao passo que para os Carbapenemas observou-se uma $C_{\text{máx}}$ menor para a via SC do que para a via IV. Outros dados, como as AUCs e a bioequivalência, não tiveram diferenças significativas entre as vias.

Em suma, os autores enfatizam que apesar das vantagens no uso dessa via, os estudos encontrados foram de fraco nível de recomendação (nível B e C) de acordo com o referencial utilizado. Por isso, recomendam cautela, principalmente para a classe dos Aminoglicosídeos. Além disso, nenhum estudo traz dados exclusivamente de idosos (>65 anos), que era o objetivo do estudo.

Ante o exposto na categoria temática Eficácia Terapêutica da presente revisão integrativa, sumarizou-se que os parâmetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, $t_{1/2}$ de eliminação, AUC, $t > \text{MIC}$ e biodisponibilidade para a via SC foram considerados na maioria dos estudos como satisfatórios quando comparados com outras vias de administração parenteral (IM e IV), variando de um estudo para o outro de acordo com características da população estudada, a dose ou a concentração do medicamento. No geral, o antibiótico sérico alcançou concentrações satisfatórias ou permaneceu o tempo suficiente ou superior a fim de obter-se uma presunção de eficácia. Alguns estudos mais completos, como o estudo 6, avaliaram, além de parâmetros farmacocinéticos, também os parâmetros de melhora clínica nos

sintomas dos pacientes. Observou-se que os estudos realizados com Ceftriaxona tiveram resultados similares através da via SC, sendo o antibiótico mais estudado.

Apesar das diferentes características interindividuais das populações dos estudos analisados nesta revisão, em nenhuma delas foi identificada similaridade com a população dos pacientes em CP que têm características e necessidades diferenciadas relacionadas a alterações de função renal, hepática, níveis séricos de albumina e de outras propriedades que interferem nos processos de absorção, metabolismo e excreção.

O estudo 5 foi o único que avaliou pacientes criticamente enfermos em uso de Tobramicina, porém, não tinham como patologia de base a doença oncológica. Portanto, a extrapolação dos resultados para o paciente em CP parece ser uma estratégia a ser melhor investigada, face a lacuna verificada nesse campo do conhecimento.

5.4 Tolerância local

Tendo como base os dados apresentados nas sínteses dos estudos, observa-se que, exceto o estudo 17, todos abordaram de alguma forma a tolerância local com o uso de antibióticos através da via SC e trouxeram recomendações a esse respeito. A tolerância local foi avaliada a partir de observações do sítio de punção SC, para os sintomas objetivos, e de questionamentos junto aos pacientes, em relação aos sintomas subjetivos não observados pelo pesquisador.

O antibiótico com o maior número de relatos nessa categoria temática foi a Gentamicina, abordado em 5 relatos de experiência, nos **estudos 11, 13, 14, 15 e 16**. Os relatos de experiência são uma forma de transmitir à comunidade científica informações sobre os casos, condições, complicações, intervenções ou aspectos clínicos raros ou que ainda não foram comunicados. Constituem um delineamento de estudo com fraco nível de evidência (nível VI), segundo Melnyk e Fineout-Overholt (2011), mas que no conjunto compartilham dados de importância fundamental, capazes de trazer reflexões à prática clínica.

Têm a vantagem de descrever as observações científicas que são perdidas ou indetectáveis em ensaios clínicos e podem fornecer informações detalhadas que

expandem o conhecimento, geram novas pesquisas e permitem uma assistência melhor e mais segura ao paciente (COHEN, 2006).

A seguir, os dados da categoria temática tolerância local foram descritos para cada antibiótico em ordem decrescente, de acordo com o ano de publicação, do mais recente para o mais antigo.

Gentamicina e Sisomicina – no estudo 11, de autoria de Duterque, Hubert-Asso e Corrard (1985), foram relatados dois casos de lesões necróticas após injeção SC de Gentamicina e Sisomicina. Cabe esclarecer que esses são antibióticos representantes da classe dos Aminoglicosídeos, com propriedades bactericidas que agem por inibição da síntese protéica das bactérias. A excreção é por via renal e são dose-dependentes. Por isso, quanto mais alta sua concentração sérica, mais rapidamente produzem o efeito bactericida (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

No primeiro caso, foram administrados 160 mg/dia de Gentamicina por via SC em uma idosa hipertensa, obesa e em uso de anticoagulantes. A dose recomendada para esquemas de administração dos Aminoglicosídeos, segundo Fuchs, Wannmacher e Ferreira (2006), é de 3 a 5 mg/kg/dia por via IV, diferindo da forma administrada nesse caso, mas não representando, teoricamente, uma dose de risco.

Entretanto, as lesões observadas nos sítios de punção após Gentamicina SC evoluíram para ulcerações necróticas, com início da cicatrização em 6 meses. Foi realizada uma biópsia da lesão que revelou alteração do colágeno, porém, sem vascularite, termo também empregado como vasculite.

Esse processo de inflamação vascular mediado por fatores imunológicos determina dano funcional e estrutural na parede vascular, podendo acometer pequenos e/ou grandes vasos, de acordo com a profundidade em que estes se encontram nas camadas da pele (BRANDT et al., 2007). No estudo 11, para a administração da Gentamicina, especificamente, tal fenômeno não foi observado.

Na população idosa, as modificações nas funções fisiológicas relacionadas à idade alteram a farmacocinética e a resposta farmacodinâmica de alguns medicamentos. Além disso, o estado nutricional e a interação com outros medicamentos ou substâncias endógenas são variáveis que podem comprometer o tratamento antibioticoterápico.

Mesmo considerando os fatores anteriormente citados, a insuficiência renal é a mudança mais importante e mais frequente nessa população, já que a velocidade de filtração glomerular, a secreção tubular e o fluxo sanguíneo renal estão reduzidos (MOREIRA et al, 2007). Especificamente para os Aminoglicosídeos, alterações nas funções renais estão comumente relacionadas à nefrotoxicidade e à ototoxicidade, fato que aparentou não ter ligação com o aparecimento de lesões cutâneas locais no caso em discussão. Quando avaliadas as alterações relacionadas à população geriátrica, considera-se mais prudente relacionar essas lesões com uma circulação periférica prejudicada associada a uma irrigação sanguínea local deficiente, o que pode predispor ao aparecimento das lesões e a evolução para o estágio de necrose.

Observou-se também que a paciente era obesa: a essa condição orgânica estão relacionados efeitos sobre a fisiologia da pele, incluindo alterações nas funções de barreira, das glândulas sebáceas, das glândulas sudoríparas, dos gânglios linfáticos, da estrutura e da função do colágeno, da cicatrização de feridas e da microcirculação e macrocirculação na gordura SC (YOSIPOVITCH; DEVORE; DAWN, 2007).

Por impedir o fluxo linfático, a obesidade provoca o acúmulo de linfa no tecido SC, resultando em linfedema que, quando associado à dilatação dos canalículos vasculares, diminui a oxigenação tissular. Dessa forma, um maior acúmulo de fluido com uma menor oxigenação leva à fibrose e a um estado inflamatório crônico com predisposição a infecções bacterianas (YOSIPOVITCH; DEVORE; DAWN, 2007).

Em adição a todas essas alterações, ainda recai sobre a obesidade o agravamento de outras doenças dermatológicas, como a insuficiência venosa crônica (IVC), a celulite e as infecções cutâneas. Especificamente em relação à IVC, o aumento da pressão intra-abdominal em pacientes obesos provoca uma força oposta ao retorno venoso das extremidades, levando à incompetência valvular e à dilatação venosa. Devido ao aumento da pressão hidrostática, ocorre extravasamento de hemácias na derme, que incitam uma reação inflamatória com presença de dor, eritema, edema, calor, evoluindo com hiperpigmentação, queda de pelos e prurido (YOSIPOVITCH; DEVORE; DAWN, 2007; SCHEINFELD, 2004).

Assim, consideramos que a obesidade se configura como um fator de alteração da capacidade de absorção através do tecido SC, e pode estar relacionada ao aparecimento das lesões observadas nos relatos de caso dessa paciente.

Outro fator a ser considerado é o uso de anticoagulantes comumente empregados para o tratamento ou prevenção de trombos sanguíneos, já que esses medicamentos têm como um de seus efeitos colaterais o sangramento, colocando em desfavorecimento o uso da via IM. Os autores do relato de experiência do caso em tela afirmam que esse foi um fator determinante para a escolha da via SC como preferível à via IM para a administração da Gentamicina.

No segundo relato de experiência do estudo 11, foi administrada Sisomicina por via SC, em doses não mencionadas pelos autores, para o tratamento de uma infecção urinária persistente em outra idosa usuária de anticoagulantes. Os autores relatam lesões observadas nos sítios de punção do antibiótico, as quais evoluíram para necrose com cicatrização em 1 mês.

Salientam-se algumas similaridades nos dois casos relatados: os antibióticos eram da mesma classe (Aminoglicosídeos), inferindo que essa pode ser uma classe de antibióticos com menor tolerância quando administrada por via SC; as duas senhoras eram idosas, fato esse já considerado anteriormente como não tendo relação direta com a toxicidade local; o uso de anticoagulantes em ambos os casos não pode ser descartado como uma das possibilidades de indução de necrose tecidual, já que, quando administrados em associação com antibióticos, podem ter seu efeito potencializado. Além disso, ainda é possível estabelecer relações entre o aparecimento dessas lesões e outros fenômenos imunológicos.

Gentamicina - Doutre et al. (1985) também relataram no **estudo 13** um caso de aparecimento de lesões cutâneas após administração SC de 80 mg de Gentamicina em idosa, com posterior evolução para necrose exatamente nos pontos das injeções. Como já discutido anteriormente, essa dose é considerada tolerável por via IV, e os autores confirmaram a utilização frequente de Gentamicina por via SC na prática clínica quando um tratamento anticoagulante contraindicava o uso da via IM.

Cabe aqui uma reflexão sobre o contexto real da prática naquele momento de notificações de complicações graves relacionadas ao uso da via SC (lembrando que esse relato de experiência foi publicado em 1985): considerando que a administração de Gentamicina fosse frequente por via SC, conforme declaram os autores, o que temos aqui são relatos apenas dos poucos casos de insucesso, fortalecendo a cultura da não utilização da via SC. Por outro lado, considerando-se a

possibilidade real de constantes experiências de insucessos com o uso de Gentamicina e Aminoglicosídeos de uma forma geral por via SC, tem-se então uma prática perigosa e digna de ser abolida. Portanto, os relatos negativos retratam uma prática que não deveria revelar-se como opção tão frequente.

No **estudo 14**, Tailandier, Manjgand e Dumont (1984) relataram o aparecimento de lesões necróticas após a administração de Gentamicina SC em idosa. O antibiótico foi administrado na dose de 180 mg/dia divididos em 3 injeções, também aparentemente tolerável, conforme discussão anterior, mas em vigência de anticoagulante. Notou-se interrupção do sintoma febril ao longo da antibioticoterapia e o surgimento de lesões exatamente nos pontos de injeção SC que desapareceram ao cessar a administração SC desse antibiótico, com cicatrização das necroses em 1 mês.

Nesse caso, os autores apoiam seus argumentos na forte ligação entre a presença das lesões cutâneas e o uso de Gentamicina por via SC, diferente do estudo 11, que correlaciona também a possíveis fenômenos imunológicos e à utilização de anticoagulantes. Conforme já abordado anteriormente, o uso de anticoagulantes apresenta uma contraindicação relativa ao uso da via IM, sendo a via SC vantajosa na perspectiva de oferecer menor risco de sangramento.

Entretanto, apesar da intolerância local severa, o medicamento teve a eficácia clínica confirmada com interrupção da febre e o desaparecimento dos sinais relacionados à infecção. Porém, é razoável considerar que o desaparecimento de sinais infecciosos não é razão suficiente para aconselhar a administração dessa classe de antibióticos por via SC e, apesar de os autores considerarem tais ocorrências como raras, merecem atenção quando se recorre à via SC em situações não habituais.

Penso et al. (1984), no **estudo 15**, relataram um caso de necrose cutânea após administração SC de 240 mg/dia de Gentamicina divididos em 3 injeções diárias com o aparecimento de lesões progressivas até o estágio de necrose profunda – teoricamente essa dose é considerada segura por via IV. Os autores informaram que houve cicatrização das lesões em 2 meses e a biópsia da lesão foi compatível com uma congestão vascular sem vascularite ou vasculite, processo inflamatório discutido no estudo 11.

Os autores do estudo 15 procuraram de início outras possibilidades que justificassem tais ocorrências, como um erro técnico, porém não encontraram. Essa

procura por erros na administração do medicamento traz implicações nas atividades da categoria profissional envolvida mais diretamente nesse procedimento: a enfermagem. Atualmente, as estratégias de abordagem em prevenção de erros de medicamentos têm sido enfocadas não mais no indivíduo, mas na cadeia de processos que podem servir de filtro para minimizar a ocorrência do erro, considerando as falhas como oportunidades de melhoria de todo o processo (SILVA et al., 2007).

Retomando as possibilidades levantadas pelos autores do estudo 15, a correlação entre o aparecimento das lesões e o uso de Aminoglicosídeos por via SC pareceu estar solidificando entre os pesquisadores da época a partir dos relatos constantes de insucessos. Apesar de raros, têm implicações para o paciente e para a equipe de saúde, necessitando de supervisão atenta, não somente nos pontos de injeção, mas também nas reações sistêmicas, a fim de garantir a realização do procedimento de forma mais segura.

Outro relato de experiência publicado em 1980, de autoria de Bonnetblanc, Gilbert e Michel, aumentou a lista dos casos de insucessos relacionados à administração de Gentamicina SC. Nesse **estudo** 16, novamente uma senhora recebeu o antibiótico na dose de 160 mg/dia divididos em 2 injeções diárias, e apresentou lesões profundas e muito inflamadas nos pontos de injeção com essa dose dentro da faixa de tolerância para a via IV. Os autores não relataram a evolução para necrose, mas realizaram biópsia com evidência de uma vasculite leucocitoclástica acompanhada de depósitos granulosos.

A vasculite descartada no caso relatado no estudo 11 foi confirmada no relato do estudo 16 a partir do resultado da biópsia da lesão. Esse tipo específico de inflamação vascular, além de ser um processo imunologicamente mediado, está associado às doenças linfoproliferativas. Uma vez que a vasculite pode preceder a malignidade, especialmente em idosos, uma avaliação minuciosa e o monitoramento de doenças linfoproliferativas em indivíduos com perda de peso e febre recorrente, se fazem necessários (MOREIRA et al, 2007).

Em suma, correlacionando-se esses 5 casos, percebeu-se que a administração de Gentamicina pela via SC parecia ser uma atitude corriqueira naquele momento. Verificou-se também, que apesar do suposto pequeno número de relatos de insucessos publicados até o momento, dentro de um universo maior de possíveis sucessos na prática clínica para a Gentamicina ou outros

Aminoglicosídeos por via SC, as experiências negativas em decorrência do aparecimento de lesões cutâneas, na maioria evoluindo para necroses, ficaram bastante marcadas.

Assim, mesmo que os estudos apontem para uma cicatrização ou melhora das características das lesões, não parece ser aconselhável o uso da via SC para esses antibióticos sem antes haver confirmação dos aspectos farmacológicos e de segurança através de outros estudos. Essas experiências sugeriram limitação no uso da Gentamicina por via SC.

Os parâmetros farmacológicos e de tolerância observados através de estudos de intervenção empregando doses de concentração seguras em uma amostra grande e heterogênea poderiam trazer uma resposta elucidativa quanto ao manejo de Aminoglicosídeos naquele momento, com repercussões para os estudos e a prática atuais sobre o tema.

Amicacina - no estudo 8, autoria de Platin et al. (1993), foi relatado um caso de necrose cutânea após a administração SC de Amicacina. Esse antibiótico também é um Aminoglicosídeo de maior espectro, pois resiste à maioria das enzimas mediadas por plasmídeos bacterianos. É indicado no tratamento de infecções graves causadas por bactérias resistentes a outros Aminoglicosídeos (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

Por possuir um severo efeito nefrotóxico, a absorção mais lenta pela via SC requer ajustes posológicos de forma individualizada. Além disso, a Amicacina já foi relacionada com lipoatrofias em crianças após a injeção IM em região glútea. Esse grupo mal definido de doenças clinicamente caracterizadas pela perda focal de gordura possibilita a perda do tecido adiposo por diversos fatores, dentre eles o trauma local após repetidas aplicações de injeções com alguns medicamentos como as penicilinas e corticosteróides (KUMAR; KUMAR; GROVER, 2009).

No caso relatado no estudo 8, a dose de Amicacina administrada foi 1 g/dia dividido em 2 injeções diárias por via SC em uma idosa diabética para o tratamento de infecção urinária, sendo que a dose usual é de 15mg/kg/dia, segundo Goodman e Gilman (2010). Observou-se o aparecimento de lesões nos pontos de injeção, que evoluíram para necrose com cicatrização após algumas semanas. A biópsia teve como resultado uma necrose espessa com presença de inflamações, sugerindo

duas possibilidades: vascularite ou vasculite imunológica, tipo fenômeno de Arthus ou necrose relacionada à toxicidade do produto pela reabsorção lenta do tecido SC.

O fenômeno ou reação de Arthus é uma resposta inflamatória dérmica produzida sob condições de excesso de anticorpos, quando a presença de antígenos produz complexos antígeno-anticorpos intravasculares que se ligam ao complemento, causando aglutinação celular, dano endotelial e necrose vascular (AZULAY, 2011). Por essas características similares ao resultado observado na biópsia, os autores consideraram a possibilidade do fenômeno de Arthus, porém, o caso foi inconclusivo, restando apenas a recomendação de maior atenção e prudência quanto à utilização de Amicacina por via SC.

Netilmicina - Bernard et al. (1987) relataram, no **estudo 10**, o aparecimento de necrose cutânea após o uso de 3 injeções diárias de Netilmicina por via SC em dose não informada em uma idosa usuária de anticoagulante. Esse antibiótico também integra a classe dos Aminoglicosídeos e é empregado comumente no tratamento de infecções oftalmológicas e cutâneas. A administração parenteral pode ser feita por via IV ou IM. Entretanto, Fuchs, Wannmacher e Ferreira (2006) alertam para o risco de toxicidade sistêmica mesmo em doses usuais.

Após aplicação SC de Netilmicina por 10 dias, surgiram lesões nos pontos das injeções SC que evoluíram para necrose. A biópsia resultou em necrose epidérmica com vascularite leucocitoclástica de derme superficial e depósitos granulosa vasculares na derme. As lesões observadas se assemelhavam às do estudo 8, com duas possibilidades de investigação: vascularite imunológica, tipo fenômeno de Arthus, ou necrose relacionada à toxicidade dessa classe de antibióticos, ambas as situações já discutidas anteriormente.

Em suma, a notificação desse caso de insucesso com mais um Aminoglicosídeo converge para a vertente de pouca tolerabilidade local desse grupo de antibióticos.

Tobramicina e Ampicilina – na primeira fase do **estudo 7**, de Champoux et al. (1996), foi feita a avaliação da toxicidade local em 16 adultos com Tobramicina e Ampicilina, um Aminoglicosídeo e uma Penicilina, respectivamente. Todos os sujeitos receberam uma solução de soro fisiológico a 0,9% com hialuronidase por via SC. Essa enzima, que tem a capacidade de aumentar a absorção através do tecido

SC, já foi discutida amplamente no tópico anterior em referência à Spandorfer (2011), e nessa fase do estudo foi empregada previamente a esses antibióticos.

Com 0,5 g de Ampicilina e 40 mg de Tobramicina por via SC (metade da dose padrão: 1 g e 80 mg respectivamente), observou-se uma boa tolerância geral pelos 16 sujeitos. Nos 8 sujeitos que receberam Tobramicina não houve relato de dor e nos 8 que receberam Ampicilina houve relato de dor leve apenas em 1 dos sujeitos, com duração de 25 minutos após o término da infusão SC do antibiótico. Os sinais de calor e eritema foram observados em 1 sujeito que recebeu Tobramicina e em 3 que receberam Ampicilina. Nenhum relato de edema foi constatado, fato esperado pelo uso prévio de hialuronidase.

Esses resultados comprovaram que, apesar de ser também um Aminoglicosídeo, a Tobramicina não mostrou sinais de intolerância local nos sujeitos desse estudo. Há que se considerar que, com uma única dose, sendo metade da dose padrão, os resultados de boa tolerabilidade são previsíveis, já que uma menor concentração no tecido SC pode estar relacionada ao menor risco de toxicidade local.

Em suma, confirmou-se que houve boa tolerância local para Ampicilina e Tobramicina por via SC nesses sujeitos, apresentando a utilidade potencial dessa via de administração para antibióticos e outros medicamentos, com ressalvas de que mais estudos são necessários a fim de definir precisamente a dose de segurança.

Teicoplanina – no estudo 5, Barbot et al. (2003) avaliaram a tolerância local durante as 24 horas posteriores à administração de Teicoplanina por via SC e constataram que apenas 1 dos 12 sujeitos apresentou dor e eritema no local da administração. Essa ocorrência se deu porque, em vez do uso de soro fisiológico como diluente, foi utilizada a água destilada.

De acordo com Azevedo e Barbosa (2009), tanto a água para injeção quanto o soro fisiológico têm a sua aplicabilidade como diluentes de medicamentos para administração por via SC. Entretanto, a água para injeção tem sido preferida por oferecer menor risco de provocar reações químicas que possam interferir com a estabilidade dos medicamentos (MCLEOD; FLOWERS, 2006; NHS, 2009).

Em conclusão, a boa tolerabilidade da via SC para a Teicoplanina permite, em concordância com os autores do estudo 5, recomendar a via SC para outros

medicamentos em pacientes sépticos que necessitam de tratamento a longo prazo ou sem a possibilidade de acesso IV, incluindo aqui os pacientes em CP.

Ertapenem – o **estudo 1**, publicado por Frasca et al. (2010), avaliou o sítio de punção SC durante as 24 horas posteriores à infusão SC de Ertapenem em 6 sujeitos e não foram observados sinais de intolerância local em nenhum dos sujeitos do estudo. Além disso, os sinais de infecção desapareceram ao final do tratamento completo.

Conclui-se que os resultados favoráveis à administração desse antibiótico por via SC nessa pequena amostra fortalecem a possibilidade de indicação também para esse Carbapenêmico. Entretanto, para que os resultados de tolerância possam ser extrapolados com segurança para outras populações, faz-se necessária a construção de outros estudos avaliando os parâmetros de tolerância em populações maiores e heterogêneas.

Cefepime – no **estudo 4**, que abordou o uso dessa Cefalosporina de 4^a geração, Walker et al. (2005) avaliaram as manifestações locais através de escalas em 10 sujeitos. Como resultado, os sinais de intolerância mais notificados foram edema leve com eritema em 2 sujeitos, seguido de mínima dor e prurido local que rapidamente desapareceram. Os autores afirmaram que todas as infusões foram concluídas sem dificuldades ou desconfortos maiores para os sujeitos.

Quando os sujeitos retornaram para repetir exames físicos, laboratoriais e avaliação de reações adversas a medicamentos (RAM), foram convidados a responder uma pergunta sobre a aceitabilidade da administração do medicamento por via SC, cuja resposta era dada através de uma escala Likert de 4 níveis: de 1 – concordo totalmente a 4 – discordo totalmente. O resultado dessa fase teve 100% de aceitabilidade da via SC pelos sujeitos da pesquisa. Os baixos escores de dor durante e após a infusão, juntamente com o resultado final de alta aceitabilidade global, mostraram que a infusão de Cefepime SC foi bem tolerada, com desconforto mínimo.

Importante enfatizar que a dose de 1 g do antibiótico é a mesma dose recomendada usualmente para a administração através das outras vias parenterais para o tratamento de infecções leves (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

Mas a administração em dose única pode ter favorecido a alta tolerabilidade e aceitabilidade da via SC para a administração do Cefepime.

Ceftriaxona – finalizando a análise de tolerância local, esse parâmetro foi considerado nos estudos **2, 6, 9 e 12** sobre o Ceftriaxona quando se utilizou essa Cefalosporina de 3ª geração em diferentes dosagens: 0,5 g, 1 g e 2 g nesses estudos. Os principais parâmetros de tolerância local foram avaliados, alguns deles através de escalas.

Na primeira parte da avaliação de tolerância local do **estudo 2**, apenas a via SC foi considerada por Harb et al. (2010), com Ceftriaxona na dose de 1 g em concentrações crescentes de 10 a 350 mg/ml e de 2 g na concentração de 200 mg/ml. Constatou-se que a dose de 1 g de Ceftriaxona SC na concentração de 350 mg/ml foi segura e com boa tolerância entre os 24 sujeitos da pesquisa. Não se observou nenhuma toxicidade limitante para o tratamento (TLT) em qualquer concentração de antibiótico. Fez-se avaliação de TLT a cada modificação das concentrações do antibiótico, o que foi útil para garantir a dose de segurança.

Entretanto, quando se utilizou previamente à administração do antibiótico o soro fisiológico a 0,9% (placebo salino) ou hialuronidase local, todos os 24 sujeitos experimentaram ao menos uma manifestação de intolerância local de severidade moderada (7,8%) e leve (93,8%), porém, nenhuma de severidade intensa. As mais comuns foram dor (96% com placebo salino e 100% com hialuronidase), edema (79% com placebo salino e 8% com hialuronidase), eritema (38% com placebo salino e 38% com hialuronidase) e outras reações no sítio de infusão (17% com placebo salino e 21% com hialuronidase).

A dor foi a manifestação mais frequente, chegando a 100% em algumas administrações; o edema foi o menos frequente, menos severo e o de menor duração com administração de hialuronidase prévia. A maioria das manifestações de intolerância local no sítio da infusão se resolveu dentro de um dia e todos sem sequelas.

Assim, para essa primeira avaliação conclui-se que, apesar de todos os sujeitos apresentarem manifestações de intolerância local, estas foram leves, resolvidas em curto tempo e, em sua maioria, associadas à administração prévia de hialuronidase e não ao antibiótico em si.

Na segunda parte da avaliação de tolerância local desse mesmo estudo, Harb et al. (2010) compararam três modos de administração de Ceftriaxona em 30 sujeitos: por via SC com placebo salino, por via SC com hialuronidase e por via IV. Com 1 g de Ceftriaxona SC na concentração de 350 mg/ml, todos os sujeitos experimentaram ao menos uma manifestação de intolerância local quando utilizou-se previamente placebo salino ou hialuronidase, com as mesmas manifestações relatadas na primeira parte do estudo. Dos que receberam Ceftriaxona por via IV, 76% tiveram ao menos uma manifestação de intolerância local, sendo 98,5% de severidade leve e 1,55% de severidade moderada, mas que se resolveram dentro de uma hora, em sua maioria. A dor local foi a manifestação de intolerância mais observada, com 100% por via SC e 31% por via IV.

Essa manifestação de intolerância local em todos os sujeitos que receberam Ceftriaxona através da via SC, apesar de ser de severidade leve, com o uso prévio de solução salina ou hialuronidase, pode ser um fator de pouca aceitação, principalmente quando se pretende extrapolar os resultados para outras populações, como em pacientes em CP, cuja intenção de conforto e alívio de sofrimento são o objetivo principal (CARDOSO, 2009).

Além disso, o doloroso desconforto observado pode refletir em baixa aceitabilidade dessa técnica pelos usuários.

No **estudo 6**, de autoria de Melin-Coviaux (2000), onde os 25 sujeitos receberam 1 g/dia diluído em 50 ml (2 mg/ml) de Ceftriaxona SC ou IV, de acordo com a randomização, observou-se boa tolerância local com manifestação de sintomas não relacionados diretamente à administração do antibiótico: 3 hematomas (para a via IV) e uma reação eritematosa no sítio da injeção, resolvida em menos de 10 dias (para a via SC).

Apesar desse estudo não ser voltado à avaliação de tolerância local, foi possível observar uma boa tolerabilidade geral, principalmente relacionada à baixa dose de concentração de Ceftriaxona administrada por via SC, de 2 mg/ml, e à ausência de administração de medicamentos prévios, como no estudo 2. Importante notar que essa dose foi considerada terapêutica com indícios de melhora dos sintomas clínicos de infecção.

Já o **estudo 9**, de Bricaire et al. (1988), realizado com 12 sujeitos saudáveis e doentes, foi dividido em duas fases. Na primeira fase, os saudáveis receberam uma dose única de 2 g de Ceftriaxona associado à lidocaína a 1% por via SC; na

segunda fase, os doentes receberam 2 g de Ceftriaxona diluídos em soro glicosado a 5% por via IV, seguido de 2 g de Ceftriaxona também associado à lidocaína a 1% por via SC. Os dados de tolerância foram analisados para ambas as fases do estudo a partir de questionamentos junto ao paciente e através de observações locais.

Discute-se que as propriedades anestésicas da lidocaína a 1%, quando aplicada localmente, podem diminuir a sensação álgica local e favorecer a aceitabilidade desse procedimento. Apesar da concentração de 1% ser recomendada para as administrações IV e percutâneas, reações alérgicas em decorrência da sensibilidade ao agente anestésico local ou a algum de seus componentes podem ser observadas. Mesmo sendo consideradas raras, lesões cutâneas e edema devem ser monitorados a fim de garantir a segurança na administração desse medicamento (BRASIL, 2008).

Observou-se na fase 1 que a dor no sítio da injeção foi referida por 1 sujeito e o outro referiu dor imediatamente após, a qual persistiu por 24 horas. Na fase 2, com a dose de 2 g de Ceftriaxona por via SC, observou-se baixa tolerância geral: 8 casos de dor no sítio de injeção e 3 casos de necrose SC, sendo 2 deles com cicatrização lenta. Em correlação com os estudos 2, de Harb et al. (2010), e 6, de Melin-Coviaux et al. (2000), discute-se que as baixas doses de concentração induzem a altos índices de tolerância local. Por outro lado, doses de concentração elevada rendem baixos índices de tolerância local que independem do uso concomitante de um anestésico local como a lidocaína a 1%.

Com a dose de 2 g de Ceftriaxona em 24 horas é possível considerar teoricamente a sua utilização. No entanto, pela baixa tolerabilidade comprovada só seria aceitável essa dosagem em casos específicos onde os indivíduos tivessem a via IV complicada ou a via IM contraindicada. Discute-se ainda que a diminuição da dose de 2 g ou o fracionamento em 2 sítios de infusão associado à maior diluição provavelmente renderia índices de melhor tolerância. Outra sugestão a ser considerada para um estudo posterior quanto à melhora da tolerância local seria um espaçamento maior entre as administrações pela via SC, já que as taxas séricas obtidas com Ceftriaxona nas 24 horas foram mais elevadas do que pela via IV, nesse estudo 9.

No **estudo 12**, de Borner et al. (1985), os 10 sujeitos receberam a 1ª infusão por via IV na dose de 2 g de Ceftriaxona e a 2ª infusão também por via IV na dose de 0,5 g de Ceftriaxona. A 3ª infusão foi por via SC na dose de 0,5 g de Ceftriaxona

associada a 2 ml de lidocaína a 1%. Os dados sobre tolerância local mostraram que, nesse estudo, o antibiótico em associação com a lidocaína a 1% foi tolerável em todos os sujeitos.

Entretanto, todos os sujeitos tiveram diarreia e cólicas abdominais por 1 ou 2 dias após a dose única de 2 g por via IV. A redução da dose de 2 g para 0,5 g IV reduziu também o número de complicações de 10 para 3. Com a administração de 0,5 g por via SC não foram registrados efeitos de intolerância gastrointestinais. Discute-se que a intolerância gastrointestinal é um dos efeitos colaterais desse antibiótico, principalmente quando doses mais elevadas ou em maior concentração são administradas independentemente da via de administração (BRASIL, 2008).

Em suma, na comparação do estudo 12 com os demais estudos já discutidos sobre a administração de Ceftriaxona SC, esse foi o único que negou a presença de qualquer reação de intolerância local, já que a dose empregada foi de 0,5 g. Os demais estudos (2, 6 e 9) afirmaram a presença de pelo menos uma manifestação relacionada às doses empregadas, sendo que no estudo 9, no qual foi administrada a dose mais alta (2 g), observaram-se complicações mais graves.

A dose terapêutica usual para o Ceftriaxona é de 1 g, mas ficou evidenciado que com 0,5 g há melhor tolerância. Importante ressaltar que a dose de 0,5 g, apesar da melhor tolerabilidade, não alcança índices terapêuticos, e a dose de 2 gramas aplica-se apenas em casos de infecções mais graves (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

No **estudo 3**, de Robelet et al. (2009), os Aminoglicosídeos tiveram pior tolerância local por via SC – apenas para a Tobramicina não houve relato de intolerância. As Cefalosporinas apresentaram dados discordantes, já que os autores utilizaram posologias diferentes para cada estudo. No estudo com melhor tolerância, os autores utilizaram uma dose menor (desinteressante para a prática clínica) e lidocaína simultaneamente. Já em relação às Penicilinas, concluíram que a posologia prescrita não foi suficiente para encerrar conclusões quanto à tolerância.

Mediante os resultados apresentados nessa investigação, considera-se que o conhecimento sobre os sinais de intolerância local após a administração de antibióticos por via SC alerta os profissionais de saúde em relação à necessidade de maior cautela no uso de medicamentos com estudos insipientes para essa via de administração, principalmente para os Aminoglicosídeos, em que se relataram as manifestações mais graves.

As doses de concentração para os antibióticos por via SC também ainda não estão bem estabelecidas no que tange à segurança para administração por essa via parenteral. Tal fato reforça a necessidade de estudos voltados à comprovação desses tópicos a fim de preencher a lacuna ainda existente nessa área de conhecimento.

Em suma, a possibilidade de identificação precoce de intolerância cutânea local dos antibióticos encontrados nos artigos da presente revisão integrativa abre uma nova perspectiva para os profissionais de saúde quando há necessidade de administração de medicamentos por via SC, em especial de antibióticos. Esse é um campo de conhecimento ainda pouco explorado por enfermeiros, mas absolutamente necessário, já que os cuidados com relação ao monitoramento de reações locais fazem parte da sua prática diária durante a assistência de enfermagem.

6 - CONCLUSÕES

Nesta revisão integrativa da literatura foi possível reunir e sintetizar os conhecimentos produzidos até o momento sobre o uso de antibióticos por via SC em relação à eficácia terapêutica e à tolerância local. Este estudo forneceu subsídios quanto aos aspectos farmacológicos dos antibióticos e da via SC em comparação com as vias IV e IM e à tolerância local, permitindo aprofundar os conhecimentos sobre a administração de antibióticos por via SC para uma prática baseada nas melhores evidências.

Esta revisão integrativa envolveu 17 estudos localizados nas bases de dados EMBASE, COCHRANE e PUBMED, sendo esta última a de maior predominância por ser considerada a principal base de dados da área médica e da saúde.

Em relação ao ano de publicação, os estudos se distribuíram entre 1979 e 2010, sendo que no extenso período entre as 3 décadas foi possível notar que o maior número de publicações ocorreu na década de 80, seguido de um decréscimo nos anos 90 e uma perspectiva de aumento novamente entre os anos 2000 e 2010. Tais oscilação foram relacionadas aos acontecimentos históricos no desenvolvimento das terapias parenterais.

Dentre os países de origem das publicações, observou-se a França com 13 artigos, seguido pelos Estados Unidos com 2 artigos, o Canadá e a Alemanha com 1 artigo cada um.

A maioria dos estudos selecionados para esta revisão integrativa foi publicada no idioma francês, seguido do idioma inglês, o que, além de revelar a inexistência de estudos sobre o uso de antibióticos por via SC em pacientes em CP de âmbito nacional, implica em dificuldade para a utilização dos resultados dessas pesquisas, pois requer o domínio de outros idiomas. Embora no meio acadêmico brasileiro o idioma inglês não represente uma barreira, o idioma francês ainda não é de amplo domínio. Mesmo que fosse de domínio acadêmico, os profissionais que atuam diretamente na assistência, os quais se espera que sejam consumidores dos resultados das pesquisas, deparam-se com essas limitações quando precisam recorrer à literatura científica para nortear suas decisões na prática.

O periódico de maior publicação foi o *La Presse Médicale*, com 5 estudos relacionados ao tema, o *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, com 2 estudos, ambos os periódicos de origem francesa. Os demais estudos foram publicados em periódicos diversificados com destaque para o *Journal of Pain and Symptom Management* de origem americana, com 1 estudo.

Novamente percebe-se o pioneirismo deste trabalho na área da enfermagem quando se nota que dos 17 estudos selecionados para esta revisão integrativa, nenhum fez referência a enfermeiros ou a seus departamentos, sendo que departamentos médicos e de farmácia foram os mais citados.

Uma das limitações apresentadas pelos estudos analisados deu-se em relação ao nível de evidência, já que dos 17 estudos, apenas 4 apresentaram nível de evidência forte (nível II), 5 estudos foram considerados com nível de evidência moderada (nível III) e 8 estudos tiveram nível de evidência fraca (nível V e VI). Arelado a isso, dos 4 estudos de nível II que foram ECRCs, o escore de qualidade de Jadad foi baixo em 3 estudos e moderado em 1 deles.

Por meio da presente investigação, foram fornecidas informações acerca da eficácia terapêutica dos antibióticos por via SC avaliadas a partir da análise dos parâmetros farmacocinéticos dos antibióticos e do perfil de absorção da via SC. A avaliação da tolerância local ocorreu por observação no sítio de punção de sintomas objetivos e de questionamento junto aos participantes para os sintomas subjetivos.

Os estudos selecionados foram agrupados nas categorias temáticas eficácia terapêutica e tolerância local, sendo que um mesmo trabalho pode ter sido incluído nas duas categorias.

Quanto à categoria temática eficácia terapêutica, os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos que possibilitaram a avaliação da previsão de eficácia sugeriram uma possível utilização da via SC para a administração de antibióticos a partir dos parâmetros farmacocinéticos $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$ de eliminação, biodisponibilidade e $t > MIC$.

Em geral, o $C_{máx}$ e o $t_{máx}$ foram menores para a via SC do que para as vias IV ou IM; em compensação, o $t_{1/2}$ de eliminação foi maior. A AUC foi, na maioria dos estudos, praticamente semelhante, comprovando a bioequivalência entre as vias SC, IM e IV. Outro parâmetro importante para a previsão de eficácia é o $t > MIC$ que foi mencionado nos estudos de Teicoplanina (estudo 5), Ertapenem (estudo 1) e Ceftriaxona (estudo 9), mostrando que esses antibióticos, assim como os demais, podem alcançar previsões de eficácia terapêutica.

Percebeu-se que os parâmetros farmacocinéticos foram, na maioria dos estudos, satisfatórios por via SC quando comparados com outras vias de administração parenteral (IM e IV), variando de um estudo para outro de acordo com características da população estudada, da dose ou da concentração do

medicamento. Os antibióticos alcançaram concentrações séricas e/ou permaneceram por tempo suficiente ou superior a fim de se obter uma presunção de eficácia, de forma geral, em todos os estudos.

A confirmação da eficácia terapêutica a partir da análise de parâmetros clínicos foi avaliada em apenas um dos estudos sobre Ceftriaxona (estudo 6) e concluiu-se que houve melhora dos sintomas clínicos dos pacientes a partir da cura dos processos infecciosos. Nos demais estudos focando o uso de Ceftriaxona por via SC, pôde-se observar resultados similares entre eles e favoráveis à capacidade de manutenção de níveis séricos satisfatórios. Esse foi o antibiótico com maior número de estudos de intervenção.

Nenhum dos estudos selecionados para esta revisão integrativa abordou o uso de antibióticos por via SC em pacientes em CP. As populações dos estudos avaliados não reuniram características que pudessem ser colocadas como similares para uma população de necessidades tão específicas. Observa-se, portanto, que há uma lacuna na literatura sobre os parâmetros farmacocinéticos dos antibióticos por via SC em pacientes em CP com suas particularidades e especificidades.

Mesmo que um dos estudos tenha abordado o uso de Tobramicina (estudo 7) em pacientes criticamente enfermos, a doença oncológica de base requer outras estratégias de cuidado a fim de oferecer uma assistência segura, pautada em princípios que garantam excelente padrão de qualidade. Essa foi a principal limitação do presente estudo.

Quanto à categoria temática tolerância local, os estudos mostraram que existe uma forte ligação entre diluição e tolerância, na perspectiva de melhor tolerabilidade quando há maior diluição ou o fracionamento da dose em sítios diferentes de administração. Em alguns estudos, o antibiótico foi administrado em doses não terapêuticas como o Ceftriaxona (estudo 12); em outros, a aplicação foi feita em uma única dose, como o Cefepime (estudo 4), na qual concluíram boa tolerabilidade geral. Tais demonstrações não descartam a possibilidade de intolerância quando o medicamento é utilizado de acordo com a prática clínica, ou seja, em doses repetidas por um determinado tempo ou em concentração de doses clínicas usuais.

Em relação aos Aminoglicosídeos, exceto a Tobramicina, todos os relatos dos demais antibióticos (Gentamicina, Sisomicina, Amicacina, Netilmicina) foram associados ao aparecimento de lesões graves nos sítios de injeção SC dos antibióticos, com evolução para necrose tecidual. A baixa tolerância local observada

no uso dos Aminoglicosídeos reforça a restrição de uso apenas para essa classe de antibióticos através da via SC.

Para a Ampicilina, pertencente à classe das Penicilinas, não foram observados sinais de intolerância local no grupo de indivíduos que recebeu esse antibiótico por via SC, ressaltando que a boa tolerância pode estar relacionada à dose administrada, que foi a metade da dose padrão.

Em relação à Teicoplanina, da classe dos Glicopeptídeos, a tolerância local foi boa, com apenas 1 relato de dor e eritema quando se utilizou água para injeção como diluente em vez de soro fisiológico.

Não foram observados sinais de intolerância local em nenhum dos indivíduos participantes do estudo envolvendo o uso do antibiótico Ertapenem por via SC, da classe dos Carbapenêmicos.

Quanto ao Cefepime por via SC, uma Cefalosporina de 4ª geração, observou-se edema leve com eritema em 2 sujeitos, seguido de mínima dor e prurido local em 1 sujeito, sintomas que rapidamente desapareceram. Já a via SC teve 100% de aceitação dos sujeitos.

Em relação ao Ceftriaxona, uma Cefalosporina de 3ª geração, foram administradas diferentes dosagens de 0,5 g, 1g e 2 g. As manifestações de intolerância grave observadas com dosagem de 2 g incluíram relatos de dor, mesmo em uso de lidocaína a 1%, e necrose local. Com 0,5 g não se observou intolerância alguma, mas ressalta-se que essa dose é subterapêutica e pouco interessante para a prática clínica. Com 1 g observou-se uma boa tolerância geral no local da injeção, porém, quando utilizado previamente placebo salino ou hialuronidase, 100% dos indivíduos se queixaram de dor que variou de leve a moderada.

A via SC representa, a partir do entendimento desses estudos selecionados, uma possibilidade de alternativa interessante para pacientes com difícil acesso venoso e que necessitam de tratamento antibioticoterápico. Entretanto, mais estudos são necessários a fim de se garantir doses terapêuticas seguras, dando maiores opções de manejo para a equipe de enfermagem e viabilizando o tratamento nas diversas modalidades de atendimento, para a infecção de pacientes em CP nos quais essas manifestações são frequente causa de desconforto, hospitalização e óbito.

Este estudo trouxe contribuições para a enfermagem, já que este é o profissional que se destaca como sendo o mais ligado ao procedimento técnico de

acesso às vias de administração parenterais é, sem dúvida, o enfermeiro. Apesar de não ser o profissional prescriptor do medicamento nem da via, é o profissional que avalia a capacidade, a possibilidade real das condições de acesso parenteral do paciente e é quem efetivamente realiza o procedimento dentro da sua competência. Por isso, o estudo das vias de administração parenterais de medicamentos deveria ser uma prioridade na enfermagem.

Dominar os aspectos farmacológicos dos antibióticos e a estrutura e o mecanismo de funcionamento da via parenteral SC é fundamental para guiar a prática profissional de forma mais segura baseada, principalmente, em evidências de boa qualidade. Assim, seria desejável que os enfermeiros apresentassem conhecimentos suficientes de aspectos farmacológicos dos medicamentos para poder avaliar com segurança, junto à equipe médica, a viabilidade de instalação da via SC, considerando todos os benefícios e o conforto que ela proporciona, em especial para os pacientes em CP cujas condições de acessos venosos já estão bastante comprometidas e o conforto torna-se a prioridade.

Os resultados obtidos com esta revisão integrativa da literatura representam uma pequena parcela de contribuição na construção e sedimentação desse conhecimento para a equipe de saúde, principalmente da enfermagem.

Apesar de parecer elementar, o conhecimento dos conceitos aplicados e apresentados no presente estudo facilita o entendimento do enfermeiro que se depara com necessidades de resolução de questões da prática clínica de forma simplificada, clara e concisa.

Os dados farmacocinéticos sumarizados neste estudo mostraram que a via SC e a via IV, de uma forma geral, obtiveram resultados de bioequivalência para os antibióticos. A identificação desses parâmetros é a informação chave para a enfermagem, pois implica na possibilidade de extrapolação do mesmo raciocínio para outros antibióticos, além dos apresentados aqui, bem como para outros medicamentos e soluções parenterais.

Na prática, equivale a dizer que determinado medicamento que precisa ter uma ação rápida na corrente sanguínea não pode ser administrado por outra via a não ser a via IV. Já nas situações em que se deseja o efeito em maior tempo, ou em situações não emergenciais, a via SC tem capacidade suficiente de suprir essa necessidade. Munido desses esclarecimentos e relacionando-os com os mecanismos de absorção da via SC, o enfermeiro sedimenta seus conhecimentos

de forma a alcançar um patamar diferenciado na capacidade de discussão, articulação e intercessão em prol do paciente que necessita de uma via alternativa de administração parenteral de medicamentos - essa é a grande contribuição para a prática de enfermagem. E este estudo teve a intenção de buscar tais elementos para a compreensão de uma possibilidade real frente a uma prática que ainda é desconhecida e subutilizada na abordagem ao paciente.

Contribuir para a construção do conhecimento de enfermagem significa consequente benefício de forma ampla ao paciente que depende dos seus cuidados. O enfermeiro consciente de sua capacidade de reflexão sobre a prática cotidiana na administração de medicamentos por via parenteral perceberá que pacientes em CP, idosos, aqueles que se encontram em assistência domiciliar, em atendimento ambulatorial ou em outra modalidade de atendimento, seja ela qual for, terão benefícios reais com a utilização dessa via que ainda é considerada uma alternativa.

Nos estudos que fizeram parte da amostra da presente revisão integrativa, as sugestões para o uso da via SC foram colocadas com uma postura bastante adequada, sem imposição, mas informando sobre essa possibilidade que merece ser considerada, ainda que seja empregada apenas em casos específicos.

Uma das especificidades refere-se aos casos dos indivíduos sépticos que necessitam de antibióticos para o tratamento de quadros infecciosos. Para esses indivíduos, as doses iniciais de ataque dos antibióticos dose-dependentes podem ser feitas por via IV com manutenção da concentração sérica após um curto período de tempo. Em seguida, transferidos para a via SC, já que as duas vias de administração mantêm índices comparáveis de sucesso terapêutico.

Tendo conhecimento dessa possibilidade, a equipe de enfermagem alcança maior poder de argumentação frente às situações cotidianas de impossibilidade de acessos venosos em pacientes debilitados, na perspectiva de se utilizar de uma estratégia possível e de fácil aplicação.

Cabe uma reflexão a respeito de pacientes críticos que necessitam de acesso vascular disponível para qualquer situação emergencial: à medida que se administra apenas uma dose de ataque por via IV e a manutenção por via SC, é possível poupar a via IV, reservando-a para as situações de extrema necessidade. Ocupar a via IV com a administração de antibiótico ou de outros medicamentos que já estão previstos para a administração SC é uma postura questionável e remete à falta de conhecimento e de habilidade da equipe de saúde como um todo.

Como benefícios para a equipe de enfermagem, o uso da via SC fundamenta-se na simplificação do trabalho da enfermagem com melhor alocação dos recursos materiais e humanos disponíveis, já que a via SC segue um procedimento técnico simples de ser realizado: dispensa exaustiva supervisão técnica da equipe de enfermagem ao sítio de punção, otimizando o tempo do profissional em identificar, puncionar e fazer manutenção de um acesso vascular, além de permitir um espaçamento de tempo maior entre o rodízio dos sítios de punção (em média a cada 5 dias, diferentemente da via IV, que exige uma rotatividade em torno de 3 dias).

Soma-se a tais benefícios a possibilidade de maior relação de confiança entre o profissional e o paciente, já que diminui o estresse e a ansiedade comumente observados quando as constantes tentativas de punção venosa são acompanhadas de experiências dolorosas e de insucessos.

Outras vantagens apontadas pelo uso da via SC referem-se à simplificação do procedimento técnico, utilizando a gravidade em vez de bombas de infusão para as soluções na perspectiva da redução dos custos operacionais.

Identificar possíveis oportunidades de melhorar a segurança na administração de medicamentos vem sendo cada vez mais ventilado pela comunidade científica e pelos órgãos internacionais de credenciamento de qualidade das instituições de saúde. Sendo assim, adquirir conhecimento sobre as possíveis reações cutâneas a partir da administração SC de antibióticos, soluções parenterais e outros medicamentos representa uma parcela de contribuição na prevenção de lesões graves – como as apresentadas nos estudos da presente revisão integrativa – devidas ao desconhecimento das medidas de segurança ou ao uso inadvertido da via.

Há que se considerar também que essa é uma oportunidade de reflexão sobre a prática cotidiana da enfermagem. Apresentar um assunto considerado raro e inédito na literatura científica de enfermagem pode ser o início de uma transformação no apoderamento dessa categoria profissional nesse campo do conhecimento, a fim de preencher as lacunas observadas com estudos criteriosos dessa via de administração parenteral. Mediante tal postura de investigação é que a enfermagem produz as evidências científicas necessárias para indicar e propor mudanças na sua prática de cuidado.

Frente às lacunas identificadas sobre o uso de antibióticos através da via SC em pacientes em CP, sugere-se o desenvolvimento de pesquisas que esclareçam aspectos ainda obscuros, auxiliem na tomada de decisão, acompanhem o

desenvolvimento de novas técnicas e inovações tecnológicas para os dispositivos empregados no procedimento técnico e norteiem o cuidado na perspectiva de melhor qualidade na assistência prestada aos pacientes em CP.

Sugere-se, portanto, o desenvolvimento de estudos que enfoquem os tipos de dispositivos mais adequados para a punção SC, evidenciando o de maior conforto e durabilidade, bem como o de menor risco de infecção decorrente de uso prolongado no paciente. Outra necessidade de elucidação é em relação às infusões de soros e eletrólitos a fim de determinar a concentração de segurança para administração desses infusos por via SC. Há ainda espaço para desdobramentos de pesquisas que enfoquem outros antibióticos, ou os mesmos já estudados na presente revisão integrativa, com melhores delineamentos e com populações maiores e heterogêneas, a fim de comprovar ou refutar os parâmetros farmacológicos e de tolerância aqui apresentados.

Observa-se um longo caminho a ser percorrido a fim de se obter os conhecimentos que fortalecerão a prática clínica no uso de antibióticos por via SC em pacientes em CP. Diversas linhas de pesquisa, tanto na área de avaliação de aspectos farmacocinéticos quanto de tolerância, podem ser abertas como frente de trabalho, pois, apesar de resultados satisfatórios por um lado, observam-se, por outro, lacunas imensas nessa área de conhecimento.

Assim, espera-se que este estudo venha a contribuir com os enfermeiros, pois a sua condução teve como intuito facilitar o acesso às recomendações existentes sobre o uso de antibióticos por via SC, esclarecer dúvidas relacionadas a essa prática, nortear e incentivar o desenvolvimento de outras pesquisas voltadas ao uso da via SC, a fim de agregar conhecimento para uma prática segura e de qualidade para a enfermagem.

Acredita-se que esses conhecimentos venham facilitar a compreensão dos profissionais de saúde, principalmente dos enfermeiros, e auxiliar na tomada de decisão no cotidiano da assistência de enfermagem prestada ao paciente em CP com necessidade de vias alternativas para administração de medicamentos.

Espera-se também que com esta pesquisa os enfermeiros sintam-se incentivados e desafiados a se tornarem consumidores de resultados de pesquisas, bem como a se tornarem produtores de pesquisas de boa qualidade que possam ser implementadas na prática clínica, fortalecendo assim a Prática Baseada em Evidências na área da enfermagem.

REFERÊNCIAS

- AGAR, M. et al. The use of subcutaneous omeprazole in the treatment of dyspepsia in palliative care patients. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 28, n. 6, p. 529-531, 2004.
- AHN, B.J. et al. Teicoplanin dosing strategy for treatment of Staphylococcus aureus in Korean patients with neutropenic fever. **Yonsei Medical Journal**, v. 52, n. 4, p. 616-623, 2011.
- ALVES FERREIRA; B.L. **Identificação da atividade antibiótica e relação estrutura-atividade de moléculas de origem sintética e animal**. 2007. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007.
- AMATO NETO, V.; NICODEMO, A.C.; LOPES, H.V. **Antibióticos na prática clínica**. 6ª ed. São Paulo: Sarvier; 2007.
- ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: nonsurgical oncology. **Clinical Nutrition**, v. 25, n. 2, p. 245–259, 2006.
- ASHLEY, C. Drugs and renal insufficiency. **Medicine**, v. 39, n. 6, p. 353-355, 2011.
- AZEVEDO, E.F., BARBOSA, M.F. Hipodermóclise: um método alternativo para a administração de fluidos e medicamentos pela via subcutânea. In: ANCP. **Manual de Cuidados Paliativos**. Rio de Janeiro. Diagraphic, 2009. parte IV, p. 186-194.
- AZULAY, R.D.; AZULAY, D.R.; AZULAY-ABULAFIA, L. A pele: estrutura, fisiologia e embriologia. In: **Dermatologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- BARBHAIYA, R.H. et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of Cefepime administered intramuscularly to healthy subjects. **Journal of Clinical Pharmacokinetics**, v. 30, p. 900-910, 1990.
- BARUA, P.; BHOWMICK, B.K. Hypodermoclysis – a victim of historical prejudice. **Age and Ageing**, v. 34, p. 215–217, 2005.
- BEYEA, S.C.; NICOLL, L.H. Writing an integrative review. **AORN Journal**, v. 67, n. 4, p. 877-880, 1998.
- BOYADJIEV, I. et al. Penetration of ertapenem into muscle measured by in vivo microdialysis in mechanically ventilated patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3573-3575, 2011.

BRADSHAW, W.D. Importance of nursing leadership in advancing evidence-based nursing practice. **Neonatal Network**, v. 29, n. 2, p.117-122, 2010.

BRANDT, H.R.C. et al. Vasculite cutânea de pequenos vasos: subtipos e tratamento: parte II. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 6, p. 499-511, 2007.

BRANT, J.M. Palliative care for adults across cancer trajectory. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 26, n. 4, p 222-230, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Normas e Recomendações do INCA/MS. Controle de sintomas do câncer avançado em adultos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 46, n. 3, p. 243-256, 2000.

_____. **Estimativa 2010:** incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, INCA, 2009. 98 p. Homepage disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>. Acesso em 05/05/2011.

_____. Série Cuidados Paliativos. **Terapia subcutânea no câncer avançado**. Rio de Janeiro, 2009, 32 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename 2010**. 7 ed. Brasília, MS, 2010

BROOME, M.E. Integrative Literature Reviews for the Development of Concepts. In: RODGERS, B.L.; KNAFL, K.A. **Concept development in nursing foundations, techniques and applications**. Philadelphia, W. B. Saunders Company, p. 231-250, 2000.

BROSCO, R.E. **Análise comparativa dos níveis de proteína C-reativa altamente sensível entre indivíduos portadores e não portadores de lesão periapical crônica**. 2009. 137 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2009.

BROWN C.E. et al. Nursing practice, knowledge, attitudes and perceived barriers to evidence-based practice at an academic medical center. **Journal of Advanced Nursing**, v. 65, n. 2, p. 371–381, 2009.

BROWN, M.K. Hypodermoclysis another way to replace fluids. **Nursing**. v. 30, n. 5, p. 58-59, 2000.

CARDOSO, M.G.M. Controle da dor. In: ANCP. **Manual de Cuidados Paliativos**. Rio de Janeiro. Diagraphic, 2009, parte II, p. 86-103.

CHEATHAM, S.C. et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of Cefepime administered by prolonged infusion in hospitalised patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 37, p. 46–50, 2011.

COHEN, H. How to write a patient case report. **American Society of Health-System Pharmacists**, v. 63, p. 1888-1892, 2006.

CONIL, J.M. et al. **Tobramycin** disposition in ICU patients receiving a once daily regimen: population approach and dosage simulations. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 1, p. 61-71, 2011.

CORDEIRO, A.M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.

CRANDON, J.L. et al. Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with pseudomonas aeruginosa. **Antimicrobial Agents of Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 1111–1116, 2010.

CRUZ, D.A.L.M.; PIMENTA, C.A.M. Prática baseada em evidências, aplicada ao raciocínio diagnóstico. **Revista Latino-americana de enfermagem**, v. 13, n. 3, p. 415-422, 2005.

DA POIAN, S.H; CARACENI, A. Administração Subcutânea de Opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v. 41, p. 267-271, 1991.

DALAL, S.; BRUERA, E. Dehydration in cancer patients: to treat or not to treat. **The Journal of Supportive Oncology**, v. 2, n. 6, p. 467–487, 2004.

DALL'OLIO, G. Epidemia di colera asiatico del 1886 a Venezia. Esperienze di cura con l'ipodermoclisi. **Italian Journal of Laboratory Medicine**, v. 5, p. 227-232, 2009.

DARDAINE-GIRAUD, V.; LAMANDÉ, M.; CONSTANS, T. L'hypodermoclyse: intérêts et indications en gériatrie. **La Revue de Médecine Interne**, v. 26, p. 643-650, 2005.

DUGAS, R. La voie sous-cutanée. Une alternative utile en soins palliatifs. **Canadian family physician**, v. 47, p. 266-267, 2001.

DUVAL, P.A. et al. Caquexia em pacientes oncológicos internados em um programa de internação domiciliar interdisciplinar. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 2, p. 207-212, 2010.

ESTABROOKS, C.A. Will evidence-based nursing practice make practice perfects? **Canadian Journal of Nursing Research**, v. 30, n. 1, p. 15-36, 1998.

FERNANDES, L.M. **Úlcera de pressão em pacientes críticos hospitalizados: uma revisão integrativa da literatura**. 2000. 168 f. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

FINEOUT-OVERHOLT, E. et al. Teaching EPB: strategies for achieving sustainable organization change toward evidence-based practice. **Worldviews on Evidence-Based Nursing**, mar. p. 51-53, 2010.

FONZO-CHRISTE, C. et al. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. **Palliative Medicine**, v. 19, p. 209-219, 2005.

FRASCA, D. et al. Pharmacokinetics of ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 2, p. 924-926, 2010.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

FULCHER, E.M.; FRAZIER, M.S. **Introduction to intravenous therapy for health professionals**. Canada: Elsevier, 176 p., 2007.

FUNK, S.G.; TORNQUIST, E.M.; CHAMPAGNE, M.T. Barriers and facilitators of research utilization. **The Nursing Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 395-407, 1995.

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

GALVÃO, C.M. **A prática baseada em evidências: uma contribuição para a melhoria da assistência de enfermagem perioperatória**. 2002. 114 f. Tese (livre-docência) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

GALVÃO, C.M.; SAWADA, N.O. Prática baseada em evidências: estratégias para sua implementação na enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 56, n. 1, p. 57-60, 2003.

GALVÃO, C M.; SAWADA, N.O.; MENDES, I.A.C. A busca das melhores evidências. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 37, n. 4, p. 43-50, 2003.

GALVÃO, C.M.; SAWADA, N.O.; ROSSI, L.A. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 10, n. 5, p. 690-695, 2002.

GALVÃO, C.M.; SAWADA, N.O.; TREVIZAN, M.A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 549-556, 2004.

GANONG, L.H. Integrative reviews of nursing research. **Research in Nursing & Health**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 1987.

GIRONDI, J.B., WATERKEMPER, R. A utilização da via subcutânea como alternativa para o tratamento medicamentoso e hidratação do paciente com câncer. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 9, n. 4, p. 348-354, 2005.

GOLAN, D.E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.cap. 3-4, p. 28-57.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro, 2010.

GORDIS, L. **Epidemiologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Reviver, 372 p., 2010.

GERRISH, K. et al. Developing evidence-based practice: experiences of senior and junior clinical nurses. **Journal of Advanced Nursing**, v. 62, n. 1, p. 62-73, 2008.

HARB, G. et al. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. **Current Medical Research & Opinion**, v. 26, n. 2, p. 279-288, 2010.

HESSEN, M.T.; KAYE, D. Principles of selection and use of antibacterial agents in vitro activity and pharmacology. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 14, n. 2, 2000.

HERNDON, C.M.; FIKE, D.S. Continuous Subcutaneous infusion practices of United State hospices. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 22, n. 6, p. 1027-1034, 2001.

HORLIANA, A.C.R.T. **Análise funcional e histological da utilização da hialuronidase durante a anestesia local em nervo ciático de ratos**. 2008 78 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

IBOR, P.; ADRIÁ, J.M.; MARIN, M. Via subcutânea: una via de administración alternativa de medicamentos en asistencia domiciliaria a pacientes terminales. **Colômbia Médica**, v. 37, n. 3, p. 219–222, 2006.

INGERSOLL, G.L. Evidence-based nursing. **Nursing Outlook**, v. 48, n. 4, p. 151-152, 2000.

JADAD, A.R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

KHAN, M.; YOUNGER, G. Promoting safe administration of subcutaneous infusions. **Nursing Standard**, v. 21, n. 31, p. 50-56, 2007.

KUMAR, V.; KUMAR, M.; GROVER, C. Localized lipoatrophy after intramuscular amikacin. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 75, p. 552, 2009.

LACERDA, R.A. et al. Práticas baseadas em evidências publicadas no Brasil: identificação e análise de suas vertentes e abordagens metodológicas. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 3, p. 777-786, 2011.

LAM, P.T. et al. Retrospective analysis of antibiotic use and survival in advanced cancer patients with infections. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 30, n. 6, p. 536-543, 2005.

LEE, A. et al. Hyaluronidase. **Dermatologic Surgery**, v. 36, n. 7, p. 1071-1077, 2010.

LOPES, C.M.M. **Posicionamento cirúrgico: evidências para o cuidado de enfermagem**. 2009 156 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

LOPEZ, J.H.; REYES-ORTIZ, C.A. Subcutaneous hydration by hypodermoclysis. **Review in Clinical Gerontology**, v. 20; n. 2, p. 105-113, 2010.

LÓPEZ, L.P. et al. Vías alternativas a la vía oral em cuidados paliativos. La via subcutânea. **Informes de la Societat Valenciana de Medicina Familiar i Comunitaria**, 2000. Homepage disponível em: <http://www.svmfyc.org/Revista/08/Cancerf3.pdf>, acesso em 04/09/2011.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K. **Farmacologia Texto e Atlas**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 46-47.

LYBARGER, E.H. Hypodermoclysis in the home and long-term care settings. **Journal of Infusion Nursing**, v. 32, n. 1, p. 40-44, 2009.

MAKLEBUST, J.; SIEGGREEN, M. Skin anatomy and physiology. In: _____. **Pressure ulcers: guidelines for prevention and nursing management**. 3 ed. Pennsylvania, EUA, 2000. p. 1-12.

MARQUES, C. et al. Terapêutica subcutânea em cuidados paliativos. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 21, n. 6, p. 563-568, 2005.

MATSUMOTO, D.Y. Cuidados Paliativos: conceito, fundamentos e princípios. In: ANCP. **Manual de Cuidados Paliativos**. Rio de Janeiro. Diagraphic, 2009. parte I, p. 14-19.

MCKINNON, P.S.; DAVIS, S.L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. **European Journal of Clinical Microbiology & Infection Diseases**, v. 23, p. 271-288, 2004.

MCLEOD, F.; FLOWERS, C. A practical guide for nurses in diluent selection for subcutaneous infusion using a syringe driver. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 12, n. 12, p. 558-565, 2006.

MELNYK, B.M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice**. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2011.

MELNYK, et al. Evidence-based practice: step by step. Igniting a spirit of inquiry: an essential foundation for evidence-based practice. **Journal of Advanced Nursing**, v. 109, n. 11, p. 49-52, 2009.

MELNYK, et al. Evidence-based practice: step by step. The seven steps of evidence-based practice. **Journal of Advanced Nursing**, v. 110, n. 1, p. 51-53, 2010.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: métodos de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MIERAS, A.S.; GONZÁLEZ, S.S.; ESTEVA, E.M. Antibióticos por vía subcutánea en pacientes que precisan cuidados paliativos. **Medicina Clínica (Barc)**, v. 129, n. 6, p. 236-237, 2007.

MOREIRA, I.P.B. et al. Principais aspectos do tratamento das infecções no idoso. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 6, S. 2, p. 488-495, 2007.

NEGRO, S. et al. 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, n. 2, p. 278-284, 2006.

NEGRO, S. et al. 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, 2007.

NHS Lanarkshire. **Guidelines for the use of subcutaneous medications in palliative care**, 2009.

NOBLE-ADAMS, R. Dehydration: subcutaneous fluid administration. **British Journal of Nursing**, v. 4, n. 9, p. 488-494, 1995.

PALACIOS, R.H. Utilidad de la vía subcutánea em la estrategia de atención al paciente com demência em fase avanzada. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 44, n. S2, p. 37-42, 2009.

PIMENTA, C.A.M.; MOTA, D.D.C.F.; CRUZ, D.A.L.M. **Dor e cuidados paliativos: enfermagem, medicina e psicologia**. Barueri: Manole, 2006.

POLIT, D.F.; BECK, C.T.; HUNGLER, B.P. **Fundamentos da pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

RADBRUCH, L. et al. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. **Palliative Medicine**, v. 25, n. 5, p. 578-596, 2010.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

RIPAMONTI, C.; ZECCA, E.; DE CONNO, F. Pharmacological treatment of cancer pain: alternative routes of opioid administration. **Tumori**, v. 84, n. 3, 1998.

ROBERTS, J.A.; LIPMAN, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 3, p. 840-851, 2009.

RYCROFT-MALONE, J. Evidence-informed practice: from individual to context. **Journal of Nursing Management**, v. 16, p. 404-408, 2008.

SANTOS, C.M.C., PIMENTA, C.A.M., NOBRE, M.R.C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007.

SASSON, M.; SCHVARTZMAN, P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. **American Family Physician**, v. 64, n. 9, p. 1575-1578, 2001.

SCALES, K. Use of hypodermoclysis to manage dehydration. **Nursing older people**, v. 23, n. 5, p.16-22, 2011.

SCHEINFELD, N.S. Obesity and dermatology. **Clinics in Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 303-309, 2004.

SHI, S.; KLOTZ, U. Age-related changes in pharmacokinetics. **Current Drug Metabolism**, v. 12, n. 7, p. 601-610, 2011.

SILVA, B.K.; SILVA, J.S.; GOBBO, A.F.F.; MIASSO, A.I. Erros de medicação: condutas e propostas de prevenção na perspectiva da equipe de enfermagem. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 9, n. 3, p. 712-723, 2007. Homepage disponível em <http://www.fen.ufg.br/revista/v9/n3/v9n3a11htm>, acesso em 20/09/2011.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.

SILVEIRA, R.C.C.P. **O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências**. 2005. 134 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

SILVEIRA, R.C.C.P. **Filme transparente de poliuretano: evidências para a sua utilização no curativo de cateter venoso central de longa permanência**. 2008. 170 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SIMPSON, B. Evidence-based nursing practice: the state of the art. **The Canadian Nurse**, v. 92, n. 10, p. 22-25, 1996.

SLESAK, G. et al. Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: a randomized trial. **Journal American Geriatric Society**, v. 51, n. 2, p. 155–160, 2003.

SPANDORFER, P.R. Subcutaneous rehydration: updating a traditional technique. **Pediatric Emergency Care**, v. 27, n. 3, p. 230-236, 2011.

STILLWELL, S.B. et al. Evidence-based practice step by step: asking the clinical question – a key step in evidence-based practice. **Journal of Advanced Nursing**, v. 110, n. 3, p. 58-61, 2010.

SWEETMAN, S.M. **The complete Drug Reference**. 35 ed. USA: Pharmaceutical Press, 2007. p. 438, 447, 889.

TANGUY-GOARIN, C.; COGULET, V. Drugs administration by subcutaneous injection within palliative care. **Therapie**, v. 65, n. 6, p. 525-531, 2010.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2001.

THOMAS, D.R. et al. Understanding clinical dehydration and its treatment. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 9, n. 5, p. 292-301, 2008.

TINE, S. et al. Assessment of subcutaneous infusions relevance in a long-term care setting. **Pharmacien Hospitalier**, v. 44, n. 177, p. 70-74, 2009.

TURNER, T.; CASSANO, A.M. Subcutaneous dextrose for rehydration of elderly patients – evidence-based review. **BioMed Central Geriatrics**, v. 4, n. 2, p. 1-6, 2004.

URSI, E.S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura**. 2005. 128 f. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

WALKER, P. et al. Subcutaneous administration of cefepime. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 30, n. 2, p. 170–173, 2005.

WALSH, G. Hypodermoclysis – an alternative method for rehydration in long-term care. **Journal of Infusion Nursing**, v. 28, n. 2, p. 123-129, 2005.

WHITE, P. et al. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 25, n. 5, p. 438-443, 2003.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

World Health Organization. **Cancer pain relief**. Geneva: WHO, 1996.

World Health Organization. **National cancer control programmes: policies and managerial guidelines**. Geneva: WHO, 2002.

World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: WHO, 2011.
Homepage disponível em:
http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/index.html, Acesso em 24/05/2011.

YAP, L.K.P; TAN, S.H; KOO, W.H. Hypodermoclysis or subcutaneous infusion revisited. **Singapore Medical Journal**, v. 42, n. 11, p. 526-529, 2001.

YOSIPOVITCH, G.; DEVORE, A.; DAWN, A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, n. 6, p. 901-916, 2007.

APÉNDICE

Apêndice A

BARBOT, A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous Teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. **Intensive care medicine**. v. 29, n. 9, p. 1528-1534, 2003.

BERNARD, P. et al. Vascularite cutanée localisée induite par la Nétilmicine sous-cutanée. **La presse médicale**. v. 16, n. 18, p. 915-916, 1987.

BONNETBLANC, J.M.; GILBERT, B.; MICHEL, J. P. Vasculite cutanée a la Gentamicine. **Annales de dermatologie et de venerologie**. v. 107, n. 11, p. 1089, 3421-3425, 1980.

BORNER, K. et al. Comparative pharmacokinetics of Ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration. **Chemotherapy**. v. 31, n. 4, p. 237-245, 1985.

BRICAIRE, F. et al. Étude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la Ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée. **Pathologie-biologie**. v. 36, n. 5, p. 702-705, 1988.

CHAMPOUX, N. et al. Single-dose pharmacokinetics of Ampicilin and Tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers. **British journal of clinical pharmacology**. v. 42, n.3, p. 325-331, 1996.

DOUTRE, M.S. et al. Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine. **Thérapie**. 40, p. 263-267, 1985.

DUTERQUE, M.; HUBERT-ASSO, A.M.; CORRARD, A. Lésions nécrotiques par injections sous-cutanées de Gentamicine et de Sisomicine. **Annales de dermatologie et de venerologie**. v. 112, n. 9, p. 707-708, 1985.

FRASCA, D. et al. Pharmacokinetics of Ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. v. 54, n. 2, p. 924-926, 2010.

HARB, G. et al. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous Ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. **Current medical research & opinion**. v. 26, n. 2, p. 279-288, 2010.

LENG, B.; SAUX, M.C.; LATRILLE, J. Pharmacocinétique comparée de l'Amikacine après administration intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée. **La nouvelle presse médicale**. v. 8, n. 42, 1979.

MELIN-COVIAUX, F. et al. Etude pharmaco-clinique comparative de la Ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse chez la personne âgée. **La revue de gériatrie**. v. 25, n. 5, p. 337-347, 2000.

PENSO, D. et al. Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine. **La presse médicale**. v. 13, p. 1575-1576, 1984.

PLATIN, P. et al. Nécroses cutanées après injections sous-cutanées d'Amikacine. **La presse médicale**. v. 22, n. 29, p. 1366, 1993.

ROBELET, A. et al. Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée. **La presse médicale**. v. 38, n. 3, p. 366-376, 2009.

TAILANDIER, J.; MANJGAND, G.; DUMONT, D. Nécroses cutanées induites par la Gentamicine sous-cutanée. **La presse médicale**. v. 13, n. 25, p. 1574-1575, 1984.

WALKER, P. et al. Subcutaneous administration of Cefepime. **Journal of pain and symptom management**. v. 30, n. 2, p. 170-174, 2005.

ANEXOS

Anexo A

Instrumento para coleta de dados (URSI, 2005)

1 - Identificação

Título do Artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome: Local de trabalho: Graduação:
País	
Idioma	
Ano de publicação	

2 - Instituição Sede de Estudo

Hospital	
Universidade	
Centro de pesquisa	
Instituição única	
Pesquisa multicêntrica	
Outras Instituições	
Não identifica o local	

3 - Tipo de Revista Científica

Publicação de Enf. Geral	
Publicação de Enf. Perioperatória	
Publicação de Enf. de outra especialidade	
Publicação Médica	
Publicação de outras áreas da saúde	

4 - Características Metodológicas do Estudo

1 - Tipo de publicação	1.1 PESQUISA ☐ Abordagem quantitativa ☐ delineamento experimental ☐ delineamento quase experimental ☐ delineamento não experimental ☐ Abordagem qualitativa 1.2 NÃO PESQUISA ☐ Revisão da literatura ☐ Relato de experiência ☐ Outras, quais?
2 - Objetivo ou questão de investigação	

3 – Amostra	3.1 SELEÇÃO: () randômica () conveniência () outra _____ 3.2 TAMANHO (n): inicial _____ final _____ 3.3 CARACTERÍSTICAS: idade _____ Sexo: M () F () RAÇA: _____ Diagnóstico _____ Tipo e cirurgia _____ 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO DOS SUJEITOS:
4- Tratamento dos dados	
5-Intervenções realizadas	5.1 Variável independente (Intervenção): _____ 5.2 Variável Dependente _____ 5.3 Grupo Controle: SIM () NÃO () 5.4 Instrumento de Medida: SIM () NÃO () 5.5 Duração do Estudo: _____ 5.6 Métodos empregados p/ mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento Estatístico _____ 7.2 Nível de Significância _____
8- Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com bases nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	

5 - Avaliação do rigor metodológico

Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos, participantes, critérios de inclusão/ exclusão, intervenção, resultados):
Identificação de limitações ou vieses:

ANEXO B

Instrumento de Jadad et al. (1996) para avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados

Primeira etapa:

Questionamento		Sim	Não
1	O ensaio clínico é descrito como randomizado?		
2	O ensaio clínico é descrito como duplo cego?		
3	No ensaio clínico há descrição de perdas e abandonos dos participantes?		

- Para cada resposta afirmativa atribui-se 1 ponto.
- Para cada resposta negativa atribui-se o valor 0 (zero).
- A somatória fornece o escore inicial de Jadad.
- O estudo pode receber no máximo 3 pontos até esse momento da avaliação.

Segunda etapa:

Questionamento	Sim (+1)	Não (-1)
O método de randomização foi descrito e é apropriado?	Relacionado à questão 1 da primeira etapa	Relacionado à questão 1 da primeira etapa
O método de duplo cego foi descrito e é apropriado?	Relacionado à questão 2 da primeira etapa	Relacionado à questão 2 da primeira etapa

- Para cada resposta afirmativa soma-se 1 ponto.
- Para cada resposta negativa subtrai-se 1 ponto.
- A somatória fornece o escore final de Jadad.
- O estudo pode receber no máximo 5 pontos.

Leitura:

- Escore 0-2: considerado baixo
- Escore 3: considerado moderado
- Escore 4-5: considerado alto