

# ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE ANTIMICROBIANOS DE USO HOSPITALAR: PROTOCOLO DE REVISÃO

*Data de aceite: 01/08/2023*

**Talita Wisla da Costa Figueiredo**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/9255731628276874>

**Maria Auxiliadora Parreiras Martins**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/4405925489665474>

**Claudmeire Dias Carneiro de Almeida**

Hospital das Clínicas da Universidade  
Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/4425824388544474>

**Marcus Fernando da Silva Praxedes**

Centro de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal do Recôncavo da  
Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/5235446913906852>

**RESUMO:** O objetivo desta revisão foi avaliar a administração subcutânea (SC) de antimicrobianos de uso hospitalar. O método de pesquisa utilizado foi a revisão narrativa da literatura e abordou os principais antimicrobianos passíveis de administração por via SC, baseado na lista de medicamentos padronizada no complexo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, um hospital público, geral e universitário,

que atende pacientes com patologias de média e alta complexidade atuando como referência assistencial no Sistema Único de Saúde. Foram utilizadas as bases de dados *Cochrane Library*®, MEDLINE® e LILACS como interface, conduzida em fevereiro de 2021, sem delimitação da data de publicação ou idioma. Os critérios de inclusão foram pacientes hospitalizados com idade igual ou superior a 17 anos, de ambos os sexos; uso de um ou mais dos antimicrobianos escolhidos (ampicilina, cefepima, ceftriaxona, ertapenem, meropenem, teicoplanina). Após a busca, todas as citações identificadas foram agrupadas e carregadas na plataforma Rayyan (OUZZANI et al., 2016). Posteriormente, as duplicatas removidas. Títulos e resumos foram avaliados e selecionados de acordo com os critérios de inclusão definidos para a revisão. Estudos que atendiam aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra. Os estudos incluídos foram submetidos à extração de dados, utilizando uma planilha específica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Administração subcutânea. Hipodermóclise. Antimicrobiano. Evento adverso.

**ABSTRACT:** The objective of this review

was to evaluate the subcutaneous (SC) administration of antimicrobials for hospital use. The research method used was the narrative review of the literature and addressed the main antimicrobials that can be administered via SC, based on the standardized list of drugs in the Hospital das Clínicas complex of the Federal University of Minas Gerais, a public, general and university hospital, that serves patients with medium and high complexity pathologies acting as a care reference in the Unified Health System. The Cochrane Library®, MEDLINE® and LILACS databases were used as an interface, conducted in February 2021, without delimitation of publication date or language. Inclusion criteria were hospitalized patients aged 17 years or older, of both sexes; use of one or more of the chosen antimicrobials (ampicillin, cefepime, ceftriaxone, ertapenem, meropenem, teicoplanin). After the search, all identified citations were grouped and uploaded to the Rayyan platform (OUZZANI et al., 2016). Subsequently, the duplicates removed. Titles and abstracts were evaluated and selected according to the inclusion criteria defined for the review. Studies that met the inclusion criteria were read in full. The included studies underwent data extraction using a specific spreadsheet.

**KEYWORDS:** Subcutaneous administration. Hypodermoclysis. Antimicrobial. Adverse event.

## INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são fármacos indicados para tratamento e prevenção de complicações infecciosas. A escolha do antimicrobiano varia de acordo com o agente infeccioso, sítio e gravidade da infecção, protocolo institucional e características específicas do paciente, incluindo estado nutricional, presença de comorbidade e nível de disfunção orgânica. Os esforços para otimizar a seleção, a dose e a duração da terapia são relevantes para reduzir o surgimento de resistência microbiana, eventos adversos a medicamentos e custos em saúde (“Antimicrobial Stewardship in Cancer and Hematopoietic Cell Transplant Patients”, [s.d.]; BARLAM et al., 2016; DELLIT et al., 2007).

As infecções contribuem para aumentar a morbidade e a mortalidade em pacientes imunossuprimidos pelo tratamento oncológico ou com demência avançada nas semanas anteriores à morte (BARLAM et al., 2016). Adicionalmente, na população idosa, as infecções são mais frequentes e mais graves, em decorrência de exposição repetitiva a antimicrobianos e de aumento da incidência de infecções associadas à saúde (ROUBAUD BAUDRON et al., 2019).

Em pacientes mais frágeis, algumas situações podem dificultar a administração do medicamento por via oral ou endovenosa, tais como a dificuldade de manter o acesso venoso, especialmente em pacientes apresentando distúrbios cognitivos ou comportamentais, alteração do nível de consciência, debilidade extrema e alterações gastrointestinais que impedem o uso da via oral (FERREIRA; SANTOS, 2009; PILMIS et al., 2020).

Nesse contexto, a administração de medicamentos pela via subcutânea (SC),

denominada hipodermóclise, é uma alternativa terapêutica em que a absorção do medicamento ocorre em vasos sanguíneos e capilares linfáticos na hipoderme (CINTRA, 2020). Além disso, ela pode ser via intermediária entre via endovenosa e/ou oral, dependendo da evolução clínica do paciente.

Há relato de utilização do método em 1827, durante a epidemia de cólera na Índia. Na década de 60, ocorreram graves complicações na utilização dessa prática, como relato de choque hipovolêmico. A infusão subcutânea perdeu ímpeto em função dos avanços das técnicas de infusão endovenosa motivadas pela 2ª Guerra Mundial e também pelas complicações causadas por infusão de soluções inadequadas, em geral hipertônicas e hipotônicas. Em meados dos anos 1990, a hipodermóclise voltou a ser empregada na geriatria, em pacientes sob cuidados paliativos e os criticamente enfermos (AZEVEDO, 2017). Destaca-se que alguns fármacos são licenciados para uso SC, como insulina, enoxaparina e octreotida, no entanto, na maioria dos medicamentos a administração ocorre de maneira não licenciada, sem descrição nas bulas, conhecida como *off-label*.

Os benefícios da administração SC incluem: (i) menor impacto sobre a mobilidade do paciente, componente central para a prevenção de declínio funcional e reabilitação; (ii) possibilidade de uso nos vários ambientes de cuidado devido ao baixo custo dos equipamentos, fácil administração e menor rotatividade de acesso; (iii) além disso, em comparação com a via intravenosa, os riscos de trombose e infecções por cateteres são menos frequentes ou menos graves; no entanto, faltam evidências fortes de estudos comparativos entre as vias SC e intravenosa (GODINHO; SILVEIRA, 2017; “Subcutaneous Antibiotic Therapy”, 2021).

A redução da biodisponibilidade do medicamento, devido à absorção parcial, em relação a via endovenosa (IV), e potencial subdosagem são quesitos relevantes que devem ser consideradas quando a via SC é utilizada. Salienta-se que a via SC pode otimizar os parâmetros farmacocinéticos-farmacodinâmicos de antimicrobianos dependentes do tempo, tais como  $\beta$ -lactâmicos (“Subcutaneous Antibiotic Therapy”, 2021).

Este trabalho se propõe a avaliar a administração de antimicrobianos por via SC, baseando-se na lista de medicamentos padronizados no complexo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Na maior parte dos casos, essa administração é *off-label*. Assim, os resultados deste estudo poderão subsidiar a elaboração de protocolos de administração SC de antimicrobianos nos pacientes hospitalizados, contribuindo para a efetividade e segurança do tratamento. O presente estudo teve como objetivos avaliar a administração subcutânea de antimicrobianos de uso hospitalar; descrever aspectos da administração subcutânea de antimicrobianos de uso hospitalar: diluente, volume, tempo de administração e evento adverso, quando disponível; e comparar informações dos estudos (ensaios clínicos e observacionais) sobre administração de antimicrobianos de uso hospitalar com os manuais/guias terapêuticos incluídos nesta revisão.

## METODOLOGIA

Esta revisão narrativa da literatura abordou os principais antimicrobianos passíveis de administração por via SC, baseado na lista de medicamentos padronizada no complexo do HC-UFMG, um hospital público, geral e universitário, que atende pacientes com patologias de média e alta complexidade atuando como referência assistencial no Sistema Único de Saúde (SUS).

A busca foi conduzida em fevereiro de 2021, nas bases de dados *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL, *The Cochrane Library*), *The Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) (via Pubmed) e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Portal de pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizadas as estratégias descritas abaixo (**Tabela 1**). A estratégia de busca foi inicialmente construída para a base de dados The Cochrane Library e depois replicada para as demais bases.

Base eletrônica	Estratégia de busca
<i>The Cochrane Library</i>	#1 "Subcutaneous Fluid Administration" OR "Administration, Subcutaneous Fluid" OR "FluidAdministration, Subcutaneous" OR "Hypodermoclysis OR "Infusion, Subcutaneous" OR "Subcutaneous Infusion" OR "Subcutaneous Infusions" OR "Infusions, Subcutaneous" OR "Subcutaneous Injections" OR " Subcutaneous Injection " OR " Injection, Subcutaneous" OR "Injections, Subcutaneous" #2 MeSH descriptor: [Ceftriaxone] explode all trees 731 #8 #1 AND #2  #3 MeSH descriptor: [Meropenem] explode all trees #9 #1 AND #3  #4 MeSH descriptor: [Teicoplanin] explode all trees #10 #1 AND #4 1  #5 MeSH descriptor: [Ertapenem] explode all trees #11 #1 AND #5 0  #6 MeSH descriptor: [Cefepime] explode all trees #12 #1 AND #6 0  #7 MeSH descriptor: [Ampicillin] explode all trees #13 #1 AND #7 3

LILACS  
(via BVS)

Ampicilina or Aminobenzilpenicilina  
OR Cefepima or "BMY 28142" or "BMY-28142" or "Cloridrato de Cefepima" or Maxipime  
OR Ceftriaxona  
OR Ertapenem or "Ertapenem Sódico" or Invanoz or Invanz  
OR Meropeném or Merrem or Penem or Ronemor "SM 7338" or "SM-7338" or "Ácido 3-(5-Dimetilcarbamoilpirrolidinil-3-tio)-6-(1-Hidroxi-etil)-4-Metil-7-Oxo-1-Azabicyclo(3.2.0)Hepta-2-Eno-2-Carboxílico"

OR Teicoplanina or Teicomicina

AND "Infusões Subcutâneas" or "Hipodermoclise" or "Injeções Subcutâneas"

Medline  
(via Pubmed)

"Subcutaneous Fluid Administration" OR "Administration, Subcutaneous Fluid" OR "FluidAdministration, Subcutaneous" ORHypodermoclysis OR "Infusion, Subcutaneous"OR "Subcutaneous Infusion" OR "Subcutaneous Infusions" OR "Infusions, Subcutaneous" OR "Subcutaneous Injections" OR " Subcutaneous Injection " OR " Injection, Subcutaneous" OR "Injections, Subcutaneous"

AND "Ampicillin" OR Omnipen OR Ukapen OR "Ampicillin Trihydrate" OR "Trihydrate, Ampicillin" OR "Antibiotic KS-R1" OR "Antibiotic KS R1" OR "KS-R1, Antibiotic" OR Amcill OR "Pentrexyl " OR "Ampicillin Sodium" OR "Sodium, Ampicillin" OR "Polycillin" OR Aminobenzylpenicillin OR "Aminobenzyl Penicillin" OR "Penicillin, Aminobenzyl"

"Subcutaneous Fluid Administration" OR "Administration, Subcutaneous Fluid" OR "FluidAdministration, Subcutaneous" ORHypodermoclysis OR "Infusion, Subcutaneous"OR "Subcutaneous Infusion" OR "Subcutaneous Infusions" OR "Infusions, Subcutaneous" OR "Subcutaneous Injections "

OR " Subcutaneous Injection " OR " Injection, Subcutaneous" OR "Injections, Subcutaneous"

AND "Cefepime" OR Cefepim OR Axépim ORBMY28142 OR "BMY 28142" OR "BMY-28142"  
OR Quadrocef OR Maxipime OR "Cefepime Hydrochloride"

"Subcutaneous Fluid Administration" OR "Administration, Subcutaneous Fluid" OR "FluidAdministration, Subcutaneous" ORHypodermoclysis OR "Infusion, Subcutaneous"OR "Subcutaneous Infusion" OR "Subcutaneous Infusions" OR "Infusions, Subcutaneous" OR "Subcutaneous Injections" OR " Subcutaneous Injection " OR " Injection, Subcutaneous" OR "Injections, Subcutaneous"

AND Ceftriaxone OR Ceftriaxon OR "Ceftriaxone Sodium" OR "Ceftriaxona LDPToran" OR "Ceftriaxone, Disodium Salt, Hemiheptahydrate" OR "Ceftriaxona Andreu" OR "Ceftriaxon Curamed" OR "Ceftriaxon Hexal" OR Terbac OR Cefrex OR "Ceftriaxone Irex" OR Cefaxona OR Benaxona OR "Ro-13-9904" OR "Ro13-9904" OR "Ro139904" OR "Ro 13 9904" OR "Ro 13-9904" OR "Ro13 9904" OR "Ro 139904" OR Lendacin

“Subcutaneous Fluid Administration” OR “Administration, Subcutaneous Fluid” OR “FluidAdministration, Subcutaneous” ORHypodermoclysis OR “Infusion, Subcutaneous”OR “Subcutaneous Infusion” OR “Subcutaneous Infusions” OR “Infusions, Subcutaneous” OR “Subcutaneous Injections “OR “ Subcutaneous Injection “ OR “ Injection, Subcutaneous” OR “Injections, Subcutaneous”  
AND Ertapenem OR “Ertapenem Sodium” OR Invanz OR Invanoz

“Subcutaneous Fluid Administration” OR “Administration, Subcutaneous Fluid” OR “Fluid Administration, Subcutaneous” OR Hypodermoclysis OR “Infusion, Subcutaneous” OR “Subcutaneous Infusion” OR “Subcutaneous Infusions” OR “Infusions, Subcutaneous” OR “Subcutaneous Injections “ OR “ Subcutaneous Injection “ OR “ Injection, Subcutaneous” OR “Injections, Subcutaneous”  
AND meropenem OR Ronem OR Penem OR “SM 7338” OR “SM7338” OR “SM-7338”  
OR Merrem OR “ 3-(5- \_Dimethylcarbamoylpyrrolidin-3-ylthio)-6-(1- hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1- azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid”

“Subcutaneous Fluid Administration” OR “Administration, Subcutaneous Fluid” OR “Fluid Administration, Subcutaneous” OR Hypodermoclysis OR “Infusion, Subcutaneous” OR “Subcutaneous Infusion” OR “Subcutaneous Infusions” OR “Infusions, Subcutaneous” OR “Subcutaneous Injections “ OR “ Subcutaneous Injection “ OR “ Injection, Subcutaneous” OR “Injections, Subcutaneous”  
AND Teicoplanin OR “Teichomycin A2” OR Targocid OR Teichomycin

---

#### MeSH: Medical Subject Headings

Tabela 1 – Estratégias de busca bibliográfica (fevereiro/2021) segundo a base eletrônica

Os critérios de inclusão considerados foram: pacientes hospitalizados com idade igual ou superior a 17 anos, de ambos os sexos; uso de um ou mais dos antimicrobianos selecionados (ampicilina, cefepima, ceftriaxona, ertapenem, meropenem, teicoplanina); administração por via SC; artigos publicados com texto disponível na íntegra. Não foi realizada a delimitação da data de publicação ou idioma. Foram considerados para inclusão estudos clínicos, observacionais e manuais/guias terapêuticos. Foi realizada pesquisa manual para identificação de estudos relevantes, a partir das revisões sistemáticas ou narrativas. Foram excluídos estudos conduzidos com animais, estudos *in vitro*, paciente em instituição de longa permanência ou uso residencial do medicamento.

Após a busca, todas as citações identificadas foram agrupadas e carregadas na plataforma Rayyan (OUZZANI et al., 2016). Posteriormente, as duplicatas removidas. Títulos e resumos foram avaliados e selecionados de acordo com os critérios de inclusão definidos para a revisão. Estudos que atendiam aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra. Os estudos incluídos foram submetidos à extração de dados, utilizando uma

planilha no programa *Microsoft Office Excel*® (versão Office 365®). Os dados extraídos foram: dados das publicações: autor/ano, país, desenho do estudo, idioma de publicação e número de participantes; informações dos participantes: idade, sexo, indicação de uso do antimicrobiano e perfil do paciente; aspectos da administração: medicamento, diluente, volume, tempo de administração e evento adverso, quando disponível. Os principais resultados foram ordenados e sumarizados, em planilha, utilizando o programa *Microsoft Office Excell*® (versão Office 365®).

## REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, D. L. **O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos**. 2a edição ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), 2017.
- BARLAM, T. F. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 10, p. e51–e77, 15 maio 2016.
- CINTRA, M. T. G. Hypodermoclysis for correction of hyperosmolar dehydration and severe electrolyte disturbances: a case report. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 14, n. 2, p. 140–142, 2020.
- DELLIT, T. H. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 2, p. 159–177, 15 jan. 2007.
- FERREIRA; SANTOS, A. C. Hipodermoclise e administração de medicamentos por via subcutânea: Um técnica do passado com futuro. v. 65, p. 109–114, 2009.
- GODINHO, N. C.; SILVEIRA, L. V. DE A. **Manual de hipodermoclise**. Botucatu - SP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB, 2017.
- OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.
- PILMIS, B. et al. Clinical evaluation of subcutaneous administration of cefepime. **Medecine Et Maladies Infectieuses**, v. 50, n. 3, p. 308–310, maio 2020.
- ROUBAUD BAUDRON, C. et al. Is the subcutaneous route an alternative for administering ertapenem to older patients? PHACINERTA study. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 12, p. 3546–3554, 1 dez. 2019.
- Subcutaneous Antibiotic Therapy: The Why, How, Which Drugs and When. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 22, n. 1, p. 50- 55.e6, 1 jan. 2021.