

Utilização da via subcutânea na prática clínica *Using the subcutaneous route in clinical practice*

Isabel Galriça Neto*

Resumo

Os cuidados a doentes crónicos e aos doentes com necessidade de cuidados paliativos devem centrar-se na promoção activa do conforto e na redução do sofrimento associado ao processo de doença. A administração de fármacos e soros é um dos veículos desse processo. Nesse contexto clínico existe algumas vezes a necessidade de recorrer a vias alternativas à via oral, que não sejam vias que agravem o desconforto do doente ou prolonguem o seu internamento. A administração de fármacos e soros (hipodermoclise) através da via subcutânea constitui uma excelente alternativa, eficaz e cómoda, ainda pouco utilizada no nosso contexto clínico. Revêem-se neste artigo as indicações, vantagens e alguns aspectos práticos associados à utilização da via subcutânea.

Palavras chave: via subcutânea, hipodermoclise, cuidados paliativos.

Abstract

Chronic and palliative patient care must be comfort-centred, and reduction of suffering must be an effective care goal. In this clinical context, an alternative to the oral route, for administration of drugs and fluids is required, in order to reduce suffering and inpatient admissions. Subcutaneous administration of fluids and drugs is an excellent choice, often still ignored in our country. In this article we review the main benefits and characteristics of the use of the subcutaneous route.

Key words: subcutaneous route; hypodermoclysis, palliative care.

1. A via subcutânea nos cuidados aos doentes crónicos e em cuidados paliativos

Os doentes com patologia crónica evolutiva e/ou avançada representam hoje um grupo significativo na prestação dos cuidados de saúde, nomeadamente em internamento. Muitos terão internamentos prolongados, alguns terão necessidade de cuidados paliativos, mas para todos é esperada uma qualidade de cuidados que responda às suas necessidades centrais. Os cuidados paliativos são hoje encarados como uma intervenção técnica e rigorosa no sofrimento dos doentes que apresentam doença grave e/ou avançada, incurável e progressiva. Para viabilizar essa intervenção, torna-se necessário maximizar o conforto e a qualidade de vida do doente e sua família, promovendo um controlo sintomático rigoroso e tão eficaz quanto possível. A questão do controlo dos sintomas detém

uma enorme importância para os doentes, que a colocam como uma prioridade central no bem estar do final de vida.^{1,2,3} Estes são doentes que, na actualidade e no nosso país, estão maioritariamente a cargo de serviços não especializados, nem sempre recebendo cuidados que respondam às suas necessidades. Se bem que os cuidados paliativos sejam uma intervenção interdisciplinar diferenciada e especializada, as acções paliativas básicas, destinadas à promoção do conforto, deverão, de acordo com o Plano Nacional de Cuidados Paliativos,⁴ ser oferecidas onde quer que estes doentes se encontrem.

De entre as estratégias para viabilizar o conforto e o controlo sintomático, a administração de fármacos representa seguramente um papel central. Pretende-se com as intervenções terapêuticas (farmacológicas e não farmacológicas) assegurar um controlo sintomático constante e reduzir ao máximo a ocorrência de crises que agravem a qualidade de vida do doente e aumentem a ansiedade dos familiares.^{5,6} Sendo este aspecto fulcral em doentes num serviço de internamento, ele adquire um carácter mais premente para os doentes a serem cuidados no seu domicílio, em que a resolução das crises pressupõe uma actuação rápida, frequentemente com recurso a administração de medicação na ausência de profissionais de saúde.

*Assistente Graduada de MGF; Mestre em Cuidados Paliativos; Directora da Unidade de Cuidados Continuados e Paliativos do Hospital da Luz – Lx; Assistente Convidada da Faculdade de Medicina de Lisboa; Presidente da Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos e membro da EAPC

Recebido para publicação a 28.03.07

Aceite para publicação a 16.01.08

A actuação face a essas crises deve, nesse contexto, ser antecipada, discutida com o doente e seus cuidadores e assegurada a supervisão clínica sempre que necessário.

A terapêutica farmacológica e a via através da qual é instituída devem sempre subjugar-se ao princípio de provocar o menor sofrimento possível ao doente, sendo rápida e eficaz quanto às acções pretendidas.

Num contexto de cuidados a doentes crónicos e de cuidados paliativos – seja em internamento ou no domicílio –, a via de administração oral é, por vários motivos, aquela geralmente preferida:⁷ eficácia garantida, facilidade de administração, boa tolerabilidade e mínimo desconforto, melhor adesão ao tratamento, menor custo e por permitir alguma devolução de controlo ao paciente e à família. No entanto, existem também várias razões que podem motivar a decisão de optar por vias de administração alternativas: o facto de o doente, por debilidade ou obstrução local, estar impedido de deglutir, a ocorrência de náuseas e vômitos graves, a ocorrência de situações que conduzam a marcada redução da absorção gastrointestinal ou a necessidade de, em crises sintomáticas, utilizar um fármaco para rápido início de acção.⁸ Nestes casos, as vias alternativas a considerar são a transdérmica, a intra-venosa, a intramuscular, a rectal, e a subcutânea.

É consensualmente reconhecido que existe uma maior invasibilidade e desconforto associados às vias IV e IM, quando usadas em doentes crónicos e terminais, frequentemente com caquexia associada e acessos venosos comprometidos. Para além disso, elas podem implicar um aumento dos custos do tratamento — associação a complicações locais (infecção e hemorragia) e sistémicas (sépsis) — e consequente aumento do tempo de internamento. Queremos ainda salientar que, num contexto de programação de altas, há que ter em linha de conta que a via intra-venosa tem o seu uso muito limitado no domicílio, dado que neste caso é difícil manter e vigiar um acesso desse tipo.^{9,10}

A via rectal, embora possa ser uma alternativa à via oral, corresponde a uma via menos confortável para muitos adultos, para além de muitos princípios activos fundamentais para o controlo sintomático não estarem disponíveis nessa forma de apresentação.¹¹

Os sistemas até agora disponíveis para administração transdérmica não permitem um início de acção rápido, requerido para situações de agudização, e os fármacos neles disponíveis são dois opióides, pelo que

ficam, para já, de fora o controlo de outros sintomas que não a dor (noutros países existem também sistemas transdérmicos de butilescopolamina).

Nos cuidados aos doentes crónicos e em fim de vida existe uma larga tradição de recurso à via subcutânea,^{12,13} seja para administração de fármacos (em bólus ou infusão contínua), seja para administração de fluidos (hipodermoclise). Habitualmente, a principal indicação para o recurso à administração de fármacos por via subcutânea diz respeito ao período de agonia, com incapacidade de deglutição,^{14,15} ao controlo da dor e vômitos e à sedação. Existem poucas limitações ao uso desta via: existência de edema generalizado ou doentes com hemorragia aguda profusa, visto que podem condicionar vasodilatação ou vasoconstricção periférica e inviabilizar a absorção dos fármacos.

A utilização da via subcutânea representa pois, em doentes com necessidade de cuidados de suporte ou paliativos, a possibilidade de recorrer a uma via parentérica, usufruindo dos benefícios inerentes, sem ter as desvantagens já descritas para as administrações intramusculares e intravenosas, já que não existe risco de hemorragia, embolia ou sépsis. No nosso país, e apesar de alguma bibliografia já existente sobre o tema^{16,17,18} a utilização da via subcutânea, sobretudo em contexto de internamento hospitalar exterior aos serviços específicos de cuidados paliativos, é escassa e está ainda rodeada de algum desconhecimento.

O facto de neste grupo de doentes se privilegiar tanto quanto possível a via oral, implica que o recurso à via subcutânea não se faça num grupo numeroso de doentes. Apesar de não dispormos de referências internacionais de prevalências esperadas para essa utilização, pensamos, com base na nossa observação da realidade nacional, que esse número não ultrapassa habitualmente os 10%. No entanto, naqueles em que é utilizada tem grandes mais valias.

Parece-nos interessante referir que com vários fármacos (opióides, antieméticos, neurolépticos) se passou da evidência disponível para a utilização IM ou IV à sua utilização subcutânea^{19,20,21} Foi, por exemplo, documentada a segurança da administração subcutânea de clodronato,²² fármaco habitualmente utilizado em infusão IV para o tratamento da hipercalcemia e das metástases ósseas, com as mais valias inerentes ao que representa associar eficácia terapêutica a menor invasibilidade.

A infusão contínua de fármacos é uma prática também internacionalmente consignada no âmbito do

controlo sintomático e em cuidados paliativos.^{9,19,20,13}

Das inúmeras vantagens – algumas já aqui referidas – associadas a esta via de administração destacamos: índice de absorção semelhante ao da via intramuscular mas com menos desconforto local associado, biodisponibilidade sobreponível à da via IV mas com menos complicações e custos associados, que decorrem de menor necessidade de vigilância por possível infecção e extravasão.^{23,14,8} Este factor é também determinante na redução da necessidade de hospitalização de muitos doentes que, a serem tratados através da via IV, não poderiam permanecer no seu domicílio. A administração subcutânea de fármacos viabiliza, assim, a terapêutica parentérica de forma mais cómoda, quer em internamento, quer no domicílio, permitindo ainda a participação dos familiares / cuidadores informais no tratamento, caso seja essa a sua vontade.^{10,24} Com a informação e o treino devidos, essa participação permite manter o controlo sintomático, sob supervisão atenta dos técnicos de saúde mas sem a presença imprescindível dos mesmos. A administração parentérica em bolus pelos familiares revela-se uma intervenção fundamental na gestão das crises sintomáticas.

2. Descrição sumária da técnica

A técnica diz respeito, numa primeira parte, à colocação de agulha epicraneana, desejavelmente de baixo calibre (23G), introduzida a 45° numa prega cutânea, em distintos locais possíveis (face anterior do tórax, abdómen, coxas e antebraços). As informações disponíveis parecem apontar para o facto de as agulhas de teflon poderem oferecer vantagens sobre as de metal: podem permanecer mais tempo sem ter que ser mudadas e estão associadas a maior tolerabilidade local.^{25,26,27} No entanto, há também que estar atento às possíveis diferenças no custo de cada uma delas — pois as de teflon são habitualmente um pouco mais caras — e medir as vantagens globais para o doente.

A colocação da agulha deverá ser tão proximal quanto possível, por forma a permitir uma difusão medicamentosa mais rápida, favorecida pela gravidade. O espaço subcutâneo permite a administração de volumes que podem atingir 1000-1500cc em 24h, sendo a região torácica e a abdominal aquelas de maior capacidade de absorção de fluidos. Daí serem estas as zonas preferenciais para a prática de hipodermoclise e administração prolongada de fármacos, e os outros

locais serem mais indicados para a administração intermitente. Os tecidos junto de cicatrizes operatórias e/ou já irradiados estão contra-indicados – as incisões cirúrgicas destroem a circulação linfática e a radioterapia também, comprometendo largamente a capacidade de absorção dos fármacos ou fluidos administrados.²⁸

Desejavelmente e sempre que possível, deverá ser o doente a escolher o local em que pretende ser picado. A colocação da agulha não deve interferir com os movimentos que ele é capaz de realizar.

Uma vez fixada a agulha e a tubuladura (com adesivo ou *opsite*), e no caso da administração se fazer em bolus, procede-se à administração do conteúdo das ampolas do fármaco através de seringa que se adapta ao sistema, não esquecendo que depois da administração do fármaco, se injectam cerca de 2cc de soro fisiológico, de forma a evitar que fique medicação na tubuladura. Habitualmente não se injectam mais que 3 fármacos na mesma administração, para evitar que se acumule um volume considerável de líquido — o que poderia tornar-se incómodo para o doente — e para permitir a absorção adequada dos produtos, sem comprometer a eficácia terapêutica.²⁴ Em casos pontuais, poderá justificar-se a colocação de mais de uma agulha epicraneana para administração de mais de 3 fármacos.

A primeira parte da técnica é sempre realizada por médico ou enfermeira, mas a segunda, e sobretudo no caso de cuidados domiciliários, pode ser praticada por cuidadores informais.²⁴

Inicialmente, existiam relatos de que era necessário administrar hialuronidase – um enzima que provoca a lise temporária da barreira intersticial do tecido conjuntivo – sempre que se procedia a administração subcutânea de fluidos ou fármacos. No entanto, tem vindo a acumular-se a evidência^{10,29,30} — e é também essa a nossa prática com centenas de casos — que tal substância é dispensável.

No caso da infusão contínua, os técnicos deverão preparar os fármacos a administrar, atendendo sempre à sua compatibilidade e calculando o ritmo que se pretende para a infusão¹⁹ (*Quadro I*). Existem diferentes tipos de aparelhos para infusão contínua (bombas infusoras), com diferentes graus de complexidade.¹³

Este procedimento não tem associado o risco de hemorragia grave (pelo que também representa uma mais valia nos doentes a fazer anticoagulação) e/ou de embolia. As complicações locais observadas são

QUADRO I

Compatibilidades entre fármacos administrados pela via subcutânea

Fármaco	Compatível com:
Butilescopolamina	Morfina; Haloperidol; Levomepromazina; Midazolam; Octreotido.
Dexametasona	Não deve ser misturada com outros fármacos em perfusão, excepto se for em doses muito baixas (1mg/24h)
Diclofenac	Não é compatível com nenhum outro fármaco em perfusão; administrar isoladamente.
Haloperidol	Morfina; Tramadol; Butilescopolamina; Metoclopramida; Levomepromazina; Midazolam; Octreotido
Levomepromazina	Morfina; Butilescopolamina; Metoclopramida; Haloperidol; Midazolam; Octreotido
Metoclopramida	Morfina; Tramadol; Haloperidol; Midazolam; Octreotido
Metadona	Midazolam
Midazolam	Morfina; Butilescopolamina; Metoclopramida; Haloperidol; Levomepromazina; Octreotido
Morfina	Butilescopolamina; Metoclopramida; Haloperidol; Levomepromazina; Midazolam; Octreotido
Octreotido	Morfina; Butilescopolamina; Metoclopramida; Haloperidol; Levomepromazina; Midazolam
Tramadol	Haloperidol; Metoclopramida

(Adaptado de Dickman, 2002)

habitualmente raras — entre 2-3% dos casos¹⁰ — e nelas destacamos a induração, hemorragia ligeira, prurido e o défice de absorção.^{10, 31}

Há ainda a referir que esta técnica é compatível com o recurso simultâneo a outras vias de administração, como a transdérmica e a oral.

Convém sublinhar que, também para o doente, esta via de administração pressupõe uma grande mais valia, uma vez que se reduz o número de vezes em que é picado e o desconforto associado a essa prática, porque as agulhas epicranianas colocadas para a admi-

nistração dos fármacos podem ser usadas por períodos que vão de 5 a 8 dias,^{10,14} embora haja descrição de utilizações mais prolongadas, como já dissemos, com agulhas de teflon. Há que ter como precauções a vigilância de sinais inflamatórios locais e da existência de sangue na tubuladura o que, a acontecer, motivará a mudança do local de colocação da agulha.

3. Administração de fármacos e soros pela via subcutânea

A via subcutânea é passível de ser usada com medicamentos de baixa viscosidade, que não sejam irritantes ou citotóxicos, e que sejam bem absorvidos a partir dos tecidos conjuntivo e adiposo.^{7,8} Desta forma estará garantida a eficácia da medicação utilizada. No caso de o medicamento não cumprir estes quesitos, e se erradamente for administrado por via subcutânea, poderá vir a causar uma necrose e dor local associada.

Os medicamentos mais frequentemente usados por esta via para o controlo sintomático, no âmbito dos cuidados a doentes crónicos e em contexto de cuidados paliativos, são os opióides (morfina, tramadol, fentanil), os neurolépticos (haloperidol e levomepromazina), os antieméticos (metoclopramida, ciclizina, haloperidol, levomepromazina) e a butilescopolamina^{32,14} esta como anticolinérgica. Outros fármacos como o midazolam, o octreotido, a furosemda,³³ o clodronato, a ceftriaxona³⁴ e a cefipima,³⁵ são também administráveis por esta via. Fármacos como o diazepam e a clorpromazina NÃO podem, devido ao seu ph e características, ser administrados através de administração subcutânea.

A nossa prática clínica, quer na Equipa de Cuidados Continuados do Centro de Saúde de Odivelas, quer na Unidade de Cuidados Continuados e Paliativos do Hospital da Luz, ao longo dos últimos 12 anos, corrobora a comodidade e utilidade desta via no tratamento de doentes crónicos e terminais. De acordo com um estudo descritivo efectuado numa população de cuidados continuados e paliativos por nós seguida ao longo de um mês (n=348),¹⁶ a percentagem de doentes que realizaram terapêutica subcutânea (hipodermoclise e administração de fármacos) foi de 3,45% (n=12), a principal indicação foi a agonia (50%) e os fármacos mais utilizados foram a butilescopolamina, os opióides e os neurolépticos. A administração de fármacos foi praticada em 58,33% dos 12 doentes.

Também na prática da Unidade de Cuidados Pa-

liativos do IPO do Porto este procedimento aparece descrito como vantajoso. Num estudo prospectivo (n=300) de 2003³⁶, em que os autores descrevem a realidade dos cuidados na agonia aos doentes internados naquela unidade, refere-se que a via subcutânea, nesse grupo de pacientes, foi “largamente” (sem quantificar) utilizada, surgindo como fármacos mais prescritos a morfina, a escopolamina e o midazolam. Os principais sintomas descritos foram o delírio (15 doentes) e a hemorragia (6 doentes). De acordo com os médicos e enfermeiros que avaliaram as situações, 86% das fases agónicas estudadas foram tranquilas.

Após uma injeção subcutânea, a velocidade de administração do fármaco é determinada pela vascularização do tecido local e pela solubilidade da medicação administrada no tecido intersticial. Factores como o estado do tecido celular subcutâneo, o nível de obesidade do doente, a sua função cardiovascular e, ainda, a perícia do próprio técnico (ou outra pessoa) que procede à administração do fármaco, condicionam a absorção do mesmo.^{14,28}

A velocidade de absorção de um medicamento quando administrado por via subcutânea é suficientemente lenta e constante, semelhante à que se regista com a via IM, o que permite um efeito sustentado da terapêutica usada.⁸

Quanto à administração de soros por esta via – *hipodermoclise* – importa desde já destacar as enormes vantagens já referenciadas para a via subcutânea em si mesma. Em cada ponto de punção, poderão ser administrados 1000-1500cc/24h e neste caso, deve evitar-se a punção nas regiões deltóides.

As complicações locais são muito baixas e já foram descritas, e as complicações sistémicas, dependentes do estado geral do doente, como o aparecimento de “farfalheira” ou o aparecimento ou agravamento de edemas periféricos, devem ser tidas em linha de conta. No caso de doentes debilitados, em falência multiorgânica, o aparecimento destas complicações deve levar à ponderação do benefício/malefício da manutenção do soro em hipodermoclise.

O balão de soro deve ser colocado a cerca de 1,5m de altura em relação ao doente e não se devem administrar soros hipotónicos. O soro deverá conter electrólitos, como é o caso do Cloreto de Sódio (NaCl) a 0,9% (soro fisiológico) ou da Dextrose a 4% (preferencial) ou 5% (ainda que normalmente bem tolerada, neste caso pode ocasionalmente haver maior tumefacção local, por transporte de fluído para

o espaço intersticial) + 20 cc NaCl 20%, de modo a evitar-se a formação de um terceiro espaço. Com os soros, poderão ser administradas quaisquer fármacos compatíveis com a via subcutânea e também potássio até 40mEq/L.

A velocidade da perfusão pode ser controlada com o conta-gotas do sistema de soro. Poderão ser administrados até 25 a 100 cc de soro/hora. Embora na via subcutânea a absorção dos soros possa por vezes ser irregular, será este o cálculo do gotejo para as diferentes quantidades de soro a administrar (sendo que 20gotas = 1ml):

- Para perfusão de 500ml/24h: 7 gotas/minuto;
- Para perfusão de 1000ml/24 h: 14 gotas/minuto;
- Para perfusão de 1500ml/24h: 21 gotas/minuto;

A hidratação pode ser interrompida e reiniciada a qualquer momento, sem risco de hemorragia ou formação de coágulos. O doente poderá, inclusivamente, deambular, ser hidratado durante a noite e descansar durante o dia.

4. A utilização de medicação out of label em Cuidados Paliativos

Em medicina paliativa, de acordo com informações do Reino Unido³⁷, um quarto de todas as prescrições são de fármacos licenciados mas usados para indicações ou vias não licenciadas. Esta situação, que se revela como uma necessidade no controlo sintomático, levanta algumas questões relativamente à responsabilidade profissional e ao consentimento informado.

As recomendações de 2002 das Associações de Medicina Paliativa e de Dor Britânicas³⁸ remetem para a necessidade de, nesses casos, o médico prescriptor fundamentar devidamente e registar a sua prescrição, e dar conhecimento ao doente – eventualmente aos cuidadores, se for caso disso - e aos outros profissionais da equipa. Dessa forma evitar-se-ão mal entendidos e promove-se o consentimento devidamente informado. No entanto, num inquérito realizado por Pavis, que envolveu 182 especialistas de cuidados paliativos no Reino Unido, a maioria dos clínicos respondeu que, na sua prática diária e dado o volume de fármacos usados, não procedia dessa forma, apenas informando o paciente nos casos em que a utilização do fármaco não estivesse ainda descrita no âmbito da especialidade de medicina paliativa (4%).

Por razões que se prendem com a dinâmica da prática clínica em cuidados paliativos, em que se exploram os múltiplos efeitos terapêuticos dos

fármacos, muitas vezes diferentes daqueles que inicialmente foram aprovados, e em que se maximiza sempre o conforto obviando tanto quanto possível as administrações dolorosas, penso que a utilização – obviamente cautelosa e fundamentada - de certos medicamentos continuará a preceder a regulamentação dessa mesma prática.

No entanto, esta prática levanta, para além das questões clínicas, outras que se prendem com o consentimento informado e com a defesa e legalidade da prática do médico.

O documento já citado com as recomendações britânicas refere que o consentimento informado para a utilização de fármacos de forma inovadora deveria, desejavelmente, ser obtido de forma escrita, embora isso possa ser pouco prático e irrealista no âmbito dos cuidados paliativos, onde o recurso a medicamentos não licenciados é uma rotina e onde muitos doentes se encontram muito debilitados e impossibilitados de dar o seu consentimento para este tipo de procedimentos.

O médico que fundamenta devidamente o recurso a fármacos não licenciados para determinado fim ou via, com base num corpo de conhecimentos credíveis – e que actua no melhor interesse do paciente - é responsável por essa prescrição e não deve incorrer em procedimento ilegal. As instituições em que os médicos desenvolvem a sua actividade clínica, uma vez devidamente informadas sobre a utilização de fármacos não licenciados, devem incentivar essa responsabilização e fomentar as políticas de qualidade.

Em Portugal, apesar de não termos encontrado um documento específico sobre a matéria, após consulta à Ordem dos Médicos, foi-nos dito pelo seu consultor jurídico que a responsabilidade de uma prescrição no contexto descrito é inteiramente do médico que a faz, devendo este basear-se na *legis artis*, conhecendo os fundamentos da actuação que preconiza e confirmando junto dos pares que actuou no melhor interesse do doente.

Ainda no documento das Sociedades Britânicas faz-se referência à necessidade de trabalhar com os organismos regulamentadores e com as companhias farmacêuticas de forma a encorajar o alargamento do licenciamento de certos medicamentos e legislar de acordo. Este é um processo necessário mas moroso, e que no nosso país se tem revelado muito difícil, por motivos vários, nomeadamente por questões de custos acrescidos associados ao processo de revisão

de licenças já adquiridas. Como exemplo ilustrativo, podemos dizer que a levomepromazina, um fármaco licenciado como anti psicótico mas com documentada actividade antiemética, está disponível e autorizado para esse fim já há muito no Reino Unido e em Portugal ainda não.

O Palliative Care Formulary – um formulário de medicamentos usados em cuidados paliativos disponível gratuitamente e mediante inscrição online em www.palliativedrugs.com e ciclicamente actualizado – constitui uma fonte rigorosa e credível de informação nesta matéria.

Com a divulgação destas práticas, pretende-se que cada vez mais doentes crónicos e terminais, qualquer que seja o serviço onde se encontrem, em internamento ou na comunidade, possam ser apoiados com mais qualidade e que os médicos e outros técnicos envolvidos detenham a informação necessária a esse progresso qualitativo. ■

Bibliografia

1. Singer PA, Martin DK, Kelner M. "Quality end of life care: patients' perspectives" *JAMA* 1999; 281:163-168.
2. Steinhilber KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre L, Tulsky JA., "Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians and other care providers" *JAMA* 2000; 284:2476-2482
3. Powis J, Etchels E, Martin DK, MacRae SK, Singer PA, "Can a "good death" be made better? A preliminary evaluation of a patient-centred quality improvement strategy for severely ill in-patients", *BMC Palliative Care* 2004 in www.biomedcentral.com
4. Direcção Geral da Saúde, 2004, "Programa Nacional de Cuidados Paliativos" – Circular Normativa de 13.7
5. Mantz M, Crandall L., "Palliative care crises in the community: a survey", *J of Palliative Care* 2000;16 (4); 33-38.
6. Saunders Y, Ross JR, Riley J, "Planning for a good death: responding to unexpected events", *BMJ* 2003;327:204-206.
7. Twycross R "Cuidados Paliativos", Lisboa, Climepsi 2003 2ª edição
8. Kuhl DR, Verma AK, da Silva JH, "Diuretic effects of subcutaneous furosemide in human volunteers: a randomized pilot study" *The Annals of Pharmacotherapy* 2004;38:544-549.
9. Bruera E, Legris M, Kuehn N, Miller M "Hypodermoclysis for the administration of fluids and narcotic analgesics in patients with advanced cancer", *J Pain and Symptom Management* 1990;5:218-220.
10. Steiner N, Bruera E "Methods of hydration in palliative care patients" *J of Palliative Care*, 1998;14(2):6-13.
11. Davis MP, Walsh D, LeGrand SB, Naughton M "Symptom control in cancer patients: the clinical pharmacology and therapeutic role of suppositories and rectal suspensions" *Support Care in Cancer*, 2002;10(2):117-138.
12. Storey P, Hill HH, StLouis RH, Tarver EE, "Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms", *J Pain and Symptom Management* 1990;5:33-41.
13. Graham F, Clark D, "The syringe driver and the subcutaneous route in palliative care: the inventor, the history and the implications", *J Pain and Symptom Management* 2005; 29 (1):32-40.
14. Pascual López L, Armiñana AP, Saéz AR, "Utilización de la vía subcutánea para el control de síntomas en un centro de salud", *Atención Primaria*, 2001;28(3):185-187.

15. Ellershaw J, Wilkinson S, ed., "Care of the dying, a pathway to excellence", Londres, Oxford University Press 2003.
16. Marques C, Nunes G, Ribeira T, Santos N, Teixeira R. "Terapêutica subcutânea em cuidados paliativos"; *Rev Port Clín Geral*, 2005; 21:563-568.
17. Galvão C, "Utilização da via subcutânea no doente idoso e terminal"; *PGMedicine* 2005; 23(2).
18. Barbosa A e Neto IG, ed. *Manual de Cuidados Paliativos*, Lisboa 2006
19. Dickman A, Littlewood C, Varga J, "The syringe driver: continuous subcutaneous infusions in palliative care", Londres, Oxford University Press 2002.
20. Twycross R, Wilcock, Charlesworth S, "Palliative care Formulary", 2002, Radcliff Medical Press in www.palliativedrugs.com (consultado em Janº 2007).
21. Doyle D, Hanks GWC, Cherney N, Calman K (eds.), "Oxford Textbook of Palliative Medicine", Londres, Oxford University Press, 3ª ed.- 2004.
22. Roemer-Bécuwe C, Viganò A, Romano F, Neumann C, Hanson J, Quan HK, "Safety of subcutaneous clodronate and efficacy in hypercalcemia of malignancy: a novel route of administration", *J Pain Symptom Management* 2003;26(3):813-818.
23. Gandhi JS, Patel V, "Delivery of fluids by the subcutaneous route", *Postgraduate Med J* 2000;76:453.
24. Lee L, Headland C, "Administration of as required subcutaneous medications by lay carers: developing a procedure and leaflet", *International Journal of Palliative Nursing* 2003; 9(4):142-149.
25. Macmillan K, Bruera E, Kuehn N, Selmsler P, Macmillan A, "A prospective comparison study between a butterfly needle and a Teflon cannula for subcutaneous narcotic administration", *J Pain Symptom Management* 1994;9(2):82-84.
26. Ross JR, Saunders Y, Cochrane M, Zeppetella G "A prospective, within-patient comparison between metal butterfly needles and Teflon cannulae in subcutaneous infusion of drugs to terminally ill hospice patients", *Palliative Medicine* 2002;16(1):13-16.
27. Torre MC "Subcutaneous infusion: on-metal cannulae vs metal butterfly needles", *BR J Community Nurs* 2002;7(7):365-369.
28. Dugas R, "La voie sous-cutanée; une alternative utile en soins palliatifs", *Canadian Family Physician*, 2001 Fev., vol 47, 266-267.
29. Centeno C, Bruera E, "Subcutaneous hydration with no hyaluronidase in patients with advanced cancer" *J Pain and Symptom Management* 1999 May; 17(5):305-306.
30. Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, Calder K, Hanson J "A randomized controlled trial of local injections of hyaluronidase versus placebo in cancer patients receiving subcutaneous hydration", *Ann Oncol* 1999;10(10):1255-1258.
31. Reymond L, Charles MA, Bowman J, Treston P, "The effect of dexamethasone on the longevity of syringe driver subcutaneous sites in palliative care patients", *Med Journal Austral* 2003;178:486-489.
32. Herndon CM, Fike DS, "Continuous subcutaneous infusion practices of United States Hospices", *J Pain and Symptom Management* 2001; 22:1027-1034.
33. Verma A, da Silva J, Kuhl DR, "Diuretic effects of subcutaneous furosemide in human volunteers: a randomized pilot study", *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38: 544-549.
34. Regnard C, Hockley J. "A guide to symptom relief in palliative care", Londres, Radcliff Medical Press 5ª ed. 2004.
35. Walker P et al. "Subcutaneous administration of cefepime"; *J Pain Symptom Management*, 2005; 30(2).
36. Gonçalves JF, Alvarenga M, Silva A, "The last forty-eight hours of life in a Portuguese palliative care unit: does it differ from elsewhere?" *J Palliative Medicine* 2003; 6(6):895-900.
37. Pavis H, Wilcock A, "Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care: survey of specialists in the United Kingdom", *BMJ* 2001;323 (7311):484-485.
38. Association for Palliative Medicine and The Pain Society, "The use of drugs beyond licence in palliative care and pain management", Londres 2002.