

Hipodermóclise: uma revisão de evidências para auxiliar no cuidado ao paciente crítico

Hypodermoclysis: a review of evidence to assist the care for the critical patient

Recebido em: 31/07/2023

Aceito em: 11/10/2023

Ana Beatriz Ferreira RODRIGUES¹; José Martins de Alcântara NETO²;
Álison Menezes Araújo LIMA³; Renan Morais e SILVA⁴;
Lívia Valerya da Cruz PAIVA²; João Antônio Costa de SOUZA¹

¹Universidade Federal do Ceará; ²Hospital Universitário Walter Cantídio;
³Maternidade Escola Assis Chateaubriand; ⁴Instituto Dr. José Frota;

E-mail: anabrodrigues89@gmail.com

ABSTRACT

Hypodermoclysis is an old, simple and safe technique for the infusion of large volumes subcutaneously, and may offer important benefits in critically ill patients, in whom difficult venous access is common or this may not be tolerated or desirable. This study aims to carry out a literature review on the use of medications by hypodermoclysis, allowing its safe and effective practice. For this, the pharmacotherapeutic profile of patients in an intensive care unit at a university hospital in Ceará was evidenced, with a database survey carried out from March to May 2018, selecting the 20 most used injectable drugs. For the review, articles, manuals and guidelines were searched until September 2023 in the tools Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Scholar. Seventy publications with information about the technique were selected, in which 45.71% (32/70) referred to case reports and series. Of the 20 drugs selected, 3 (15%) are contraindicated for administration by hypodermoclysis, 2 (10%) were not found reports about this technique and 2 drugs (10%) contained insufficient information regarding the method of preparation. Many of the drugs addressed in this study have shown, in the literature, efficacy and safety similar to the intravenous route, and some showed superior safety, such as midazolam. Although hypodermoclysis is enshrined in the literature, studies in the area are still scarce, especially with regard to the efficacy and safety of medications commonly used in clinical practice.

Keywords: Drug Administration Routes; Hypodermoclysis; Intensive Care Units.

RESUMO

A hipodermóclise é uma técnica antiga, simples e segura para infusão de grandes volumes por via subcutânea, podendo apresentar benefícios importantes em pacientes críticos, em que é comum o acesso venoso difícil ou este pode não ser tolerado ou desejável. Este estudo tem por objetivo realizar

uma revisão da literatura acerca do uso de medicamentos por hipodermóclise, permitindo sua prática segura e eficaz. Para isso, evidenciou-se o perfil farmacoterapêutico dos pacientes de uma unidade de terapia intensiva em um hospital universitário do Ceará, com levantamento em banco de dados realizado de março a maio de 2018, sendo selecionados os 20 medicamentos injetáveis mais utilizados. Para a revisão, buscaram-se artigos, manuais e diretrizes até setembro de 2023 nas ferramentas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Google Scholar*. Foram selecionadas 70 publicações com informações sobre a técnica, em que 45,71% (32/70) se referiam a relato e série de casos. Dos 20 medicamentos selecionados, 3 (15%) são contraindicados para administração por hipodermóclise, 2 (10%) não foram encontrados relatos acerca desta técnica e 2 medicamentos (10%) continham informações insuficientes com relação ao modo de preparo. Muitos dos medicamentos abordados neste estudo têm apresentado, na literatura, eficácia e segurança semelhantes à via endovenosa, e alguns mostraram segurança superior, como o midazolam. Embora a hipodermóclise seja consagrada na literatura, ainda são escassos os estudos na área, principalmente com relação à eficácia e segurança dos medicamentos de uso habitual na prática clínica.

Palavras-chave: Vias de Administração de Medicamentos; Hipodermóclise; Unidades de Terapia Intensiva.

INTRODUÇÃO

A hipodermóclise é uma técnica antiga que consiste no uso da via subcutânea (SC) para infusão de soluções em grandes volumes. Por muito tempo, sua prática foi inutilizada diante de eventos adversos por administração inadequada, e principalmente pelo avanço das técnicas de infusão endovenosa (1,2).

Apesar da efetividade da via endovenosa, nem sempre esta é recomendada ou está disponível, como ocorre em pacientes idosos, com depleção venosa, pacientes não cooperativos, agitados, confusos, ou em palição com priorização de medidas de conforto, em que a manutenção de acesso venoso pode causar maior sofrimento ao paciente; sendo esses perfis de pacientes facilmente encontrados em unidades de terapia intensiva (3, 4, 5).

A técnica de punção por hipodermóclise objetiva a preservação da autonomia, da mobilidade e, principalmente, do conforto do paciente, com sítios de punção que permitem infusão subcutânea de grandes volumes, como as regiões anterolateral da coxa (até 1500mL/24h), abdominal (até 1000mL/24h) e interescapular (até 1000mL/24h). Implica, ainda, angulação do catéter de 45° ou menos, podendo ser utilizados catéteres agulhados

e não agulhados, de acordo com o tempo de permanência (1). A absorção por essa via ocorre por meio de forças hidrostáticas e osmóticas que permitem alcançar o espaço intravascular (6).

Atualmente, a hipodermóclise é ainda pouco difundida e padronizada nos serviços de saúde, há carência de documentos que determinem regimes terapêuticos, como a escolha do medicamento a ser administrado por essa via, sua dose, diluição e tempo de infusão, gerando insegurança no uso da técnica por parte dos profissionais da saúde (7, 8, 9). Este estudo, portanto, tem por objetivo realizar uma revisão da literatura acerca do uso de medicamentos por hipodermóclise, permitindo sua prática segura e eficaz.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão de escopo sobre administração de medicamentos por técnica de hipodermóclise. O problema elencado foram as limitações de via endovenosa de acordo com o perfil de paciente crítico, e, portanto, a questão de pesquisa se refere à possibilidade de administração segura por hipodermóclise dos medicamentos injetáveis mais utilizados nas unidades de terapia intensiva de um hospital universitário de alta complexidade de Fortaleza, Ceará.

Em revisão técnica da farmacoterapia dos pacientes assistidos na UTI clínica da instituição cujas informações foram fornecidas por banco de dados (Microsoft Excel®) a partir de levantamento realizado no período de março a maio de 2018, com objetivo de analisar os medicamentos injetáveis utilizados na unidade, foi possível determinar o perfil terapêutico desses pacientes.

Para este estudo, foram selecionados, a partir dessa revisão, os vinte medicamentos injetáveis mais utilizados na unidade, excluindo-se os que possuem via de administração sabidamente subcutânea, como insulinas e heparina não fracionada.

Para a elaboração da revisão, foram realizadas pesquisas, até setembro de 2023, por artigos, manuais e diretrizes nos idiomas português, inglês, espanhol e francês, nas ferramentas de indexação de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Google Scholar*.

Os descritores utilizados foram hipodermoclise; *hypodermoclysis*; infusão subcutânea; *subcutaneous infusion*; infusão subcutânea contínua; *continuous subcutaneous infusion*; injeção subcutânea; *subcutaneous injection*; medicamentos; *drugs*; cuidados paliativos; *palliative care*; bem como a denominação comum brasileira e internacio-

nal de cada medicamento incluído no estudo. Os descritores foram atribuídos em diferentes combinações, conforme o idioma, sem data de publicação delimitada.

Utilizou-se como critério de inclusão as publicações com informações relacionadas às técnicas de administração por hipodermoclise para pelo menos um dos vinte medicamentos selecionados.

Após esse levantamento, uma tabela foi elaborada com a relação dos medicamentos selecionados e as seguintes informações constantes nas literaturas revisadas: dose do medicamento, diluição, tempo de infusão, sugestão para padrão de prescrição segura e observações para a administração.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, com número de parecer de aprovação 2.877.423.

RESULTADOS

Foram selecionadas 70 referências que apresentavam informações acerca da técnica de administração por hipodermoclise referente aos medicamentos incluídos neste estudo. Observou-se que o delineamento metodológico mais frequente foram relato e série de casos (45,71%; 32/70), conforme apresentado na tabela a seguir (Tabela 1).

TABELA 1: Frequência do tipo de delineamento metodológico das literaturas selecionadas nas bases de dados.

Delineamento metodológico	Número de artigos	Porcentagem (%)
Relato e série de casos	32	45,71%
Revisão da literatura	16	22,86%
Ensaio clínico	12	17,14%
Guidelines e manuais	6	8,57%
Bula do fabricante	2	2,86%
Coorte	1	1,43%
Opinião de especialista	1	1,43%

Fonte: elaborado pelo autor.

Dos 20 medicamentos selecionados (Tabela 2), 3 (15%) são contraindicados para administração por hipodermoclise, 2 (10%) não foram encontrados relatos na literatura acerca desta técnica; 2 medi-

camentos (10%), embora com relatos na literatura, têm informações insuficientes com relação ao modo de preparo (doses, diluentes, tempo de infusão e posologia) para infusão por hipodermoclise.

TABELA 2: Informações encontradas na literatura acerca da administração por hipodermóclise dos medicamentos selecionados no estudo.

Informações sobre administração por hipodermóclise na literatura	Medicamento	Porcentagem (%)
Regime terapêutico completo	Bromoprida, Cloreto de potássio, Dexmedetomidina, Dipirona, Fentanil, Furosemida, Glicose, Haloperidol, Meropenem, Midazolam, Morfina, Omeprazol, Sulfato de magnésio	65,0%
Contraindicação	Amiodarona, Dobutamina, Tiamina	15,0%
Informações insuficientes	Amicacina, Hidrocortisona	10,0%
Informações não encontradas na literatura	Polimixina B, Vancomicina	10,0%

Fonte: elaborado pelo autor.

Os medicamentos mais utilizados na UTI clínica do hospital universitário estão elencados na tabela a seguir (Tabela 3), com suas respectivas recomendações para administração por hipodermóclise quando aplicável.

TABELA 3: Medicamentos mais utilizados na unidade de terapia intensiva clínica do hospital universitário e recomendações para administração por hipodermóclise.

MEDICAMENTO	RECOMENDAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO POR HIPODERMÓCLISE	OBSERVAÇÕES
AMICACINA	<ul style="list-style-type: none"> Encontra-se em uso em serviços de Cuidados Paliativos brasileiros e seu uso subcutâneo é aprovado em outros países, como na França, porém, as evidências relativas à eficácia do tratamento ainda são limitadas (1, 10). 	<p>Quando administrado por via subcutânea em combinação com ampicilina, necrose da pele foi relatada como efeito adverso (10, 11, 12)</p> <p>A administração subcutânea de amicacina tem um Tmax mais longo do que a administração intravenosa, e a biodisponibilidade da amicacina foi de 54% (12)</p>
AMIODARONA	<ul style="list-style-type: none"> Não é recomendada a administração por hipodermóclise. 	Possível risco de necrose cutânea secundária a seu extravasamento (1, 13, 14, 15).
BROMOPRIDA	<ul style="list-style-type: none"> Administrar 20-60mg/dia, em bolus (infusão lenta); Diluir em SF 0,9%; Concentração recomendada: proporção 1:1mL (16). Proposta de prescrição padrão: Bromoprida 10mg/2mL ampola: 2mL diluir em 2mL SF 0,9%, infundir em 1 min, em bolus, dose a critério médico. 	Ao contrário da metoclopramida, a bromoprida não é irritante quando administrada por hipodermóclise (16)
CLORETO DE POTÁSSIO	<ul style="list-style-type: none"> Administrar até 40mEq/L com volume máximo de infusão 62,5mL/h. Diluir em SF ou SG 5%; mínimo de 100mL de diluente (4, 17, 18, 19, 20). Proposta de prescrição padrão: Cloreto de potássio 10% ampola: 10mL diluir em 490mL SF 0,9%, SC, infusão contínua, 42mL/h. 	<p>Principais indicações de uso por hipodermóclise: deficiência leve (concentrações séricas de 3,0 a 3,5 mmol/l), condições passíveis de causar hipocalcemia, como distúrbios gastrointestinais ou dificuldade em ingerir alimentos, e tolerância à hidratação. Recomenda-se que pacientes com desequilíbrio eletrolítico grave recebam infusões intravenosas (17, 21).</p> <p>Reações adversas locais (ex. edema, eritema e celulite) e efeitos adversos sistêmicos (ex. insuficiência cardíaca ou hiponatremia) ocorrem raramente e em taxas semelhantes em comparação com a administração endovenosa (22).</p> <p>A administração de eletrólitos pode ser feita desde que sejam diluídos em soluções (1).</p>

continua...

MEDICAMENTO	RECOMENDAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO POR HIPODERMÓCLISE	OBSERVAÇÕES
DEXMETETOMIDINA	<ul style="list-style-type: none"> Administrar até 1,4 mcg/kg/h, iniciando infusão contínua a 20 mcg/h; estudos apresentam doses diárias de até 2.440mcg/24h. Diluir em SF 0,9%; Concentração recomendada: até 20 mcg/mL se em BIC, até 50 mcg/mL se infusão lenta (10 min) (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32) Proposta de prescrição padrão: Dexmedetomidina 200mcg/2mL ampola: 2amp diluir em 96mL SF 0,9%, infusão contínua, dose a critério médico. 	<p>Evitar bolus. Administrar dexmedetomidina como infusão lenta para evitar vasoconstrição mediada por adrenoreceptores α_2 e hipertensão que podem ocorrer após administração endovenosa rápida (23, 30).</p> <p>A administração SC pode reduzir efeitos colaterais cardiovasculares em comparação com a administração EV (25, 28).</p>
DIPIRONA (METAMIZOL)	<ul style="list-style-type: none"> Administrar 1-2 g até 6/6h; Diluir em SF 0,9%; Tempo de infusão: 1 ml/min (1, 4, 6, 16, 33) Proposta de prescrição padrão: Dipirona 1.000mg/2mL ampola: 2mL diluir em 18mL SF 0,9%, infundir em 2 min, em bolus, dose a critério médico. 	<p>Algumas diretrizes não aconselham o metamizol subcutâneo devido à possibilidade de causar necrose tecidual pela possibilidade de irritação local (16, 34).</p> <p>Administrar em sítio exclusivo (4).</p>
DOBUTAMINA	<ul style="list-style-type: none"> Não recomendada a administração por hipodermóclise. 	<p>A infiltração subcutânea inadvertida de dobutamina pode causar alterações inflamatórias locais e dor local sem isquemia local; risco de necrose cutânea (35).</p>
FENTANIL	<ul style="list-style-type: none"> Administrar 100 a 4.800 mcg/dia (padrão de até 1.000 mcg/dia, raramente acima de 2.000 mcg/dia); Diluir em SF 0,9%; Concentração: 5 – 8 mcg/mL; se necessária dose resgate, bolus de 2 mL de fentanil não diluído (1, 6, 16, 33). Proposta de prescrição padrão: Fentanil 500mcg/10mL ampola: 40mL diluir em 210mL SF 0,9%, infusão contínua, dose a critério médico 	<p>O uso seletivo de fentanil subcutâneo é recomendado em pacientes que não controlam a dor ou apresentam reações adversas (alucinações, pesadelos, náuseas e sedação) com infusão de outros opioides (17, 36, 37, 38).</p> <p>Não foram encontrados estudos recomendando a administração em infusão contínua de fentanil puro, apenas administração em bolus.</p>
FUROSEMIDA	<ul style="list-style-type: none"> Administrar 20-360 mg/dia (geralmente até 140 mg/dia) Diluir em SF 0,9% Concentração recomendada: 2 mg/mL (1, 4, 6, 39, 40, 41, 42, 43, 44) Proposta de prescrição padrão: Furosemida 20mg/2mL ampola: 50mL diluir em 200mL SF 0,9%, infusão contínua, dose a critério médico 	<p>Algumas reações adversas à administração SC de furosemida são queimação e irritação, que aparecem em menor proporção nos pacientes que recebem infusão contínua. (39, 40, 46, 47)</p> <p>A região torácica pode ser melhor tolerada para administração de furosemida por hipodermóclise do que as extremidades (17, 45).</p>
GLICOSE	<ul style="list-style-type: none"> Administrar no máximo 1.000ml/24h de SG5% por sítio Volume de infusão máximo: 62,5 ml/h. (1, 41) Proposta de prescrição padrão: Soro Glicosado 5%: 300mL diluir em 150mL SF 0,9%, infusão contínua, dose a critério médico. 	<p>Soluções com teor de glicose >5%, por apresentarem pH <2, apresentam risco aumentado de irritação local ou precipitação, além de, por serem hipertônicas, produzirem edemas, e sua velocidade de absorção é lenta; por esse motivo não são indicados para infusão nessa via (16, 39).</p> <p>Para ser segura, a hidratação subcutânea deve conter eletrólitos. As soluções contendo dextrose, embora possam ser administradas por via subcutânea, causam muita dor porque atraem líquidos adjacentes ao local da injeção. Por esta razão, uma combinação de SG 5% e SF 0,9% em uma proporção de 2:1 é preferível quando administrada. (1, 17, 48)</p>
HALOPERIDOL	<ul style="list-style-type: none"> Administrar bolus único diário (meia-vida longa): 0,5-30 mg/24h (como antiemético: 0,5-5 mg/24h); Diluir em AD; Concentração máxima 2 mg/ml (1, 6, 16, 33, 44, 49) Proposta de prescrição padrão: Haloperidol Lactato 5mg/1mL ampola: 1mL diluir em 19mL AD, infundir em 5 min, em bolus, de 24/24h. 	<p>Por conta de seu pH ácido (3,0–3,8), é recomendado que sua administração pela via subcutânea ocorra de forma mais lenta (1).</p> <p>Pelo alto risco de precipitação quando diluído em SF 0,9% em concentração ≥ 1mg/ml, recomenda-se usar AD como diluente (1, 6).</p> <p>Para idosos frágeis, começar com a menor dose possível (1, 17).</p> <p>Administrar em sítio exclusivo (16).</p>

continua...

MEDICAMENTO	RECOMENDAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO POR HIPODERMÓCLISE	OBSERVAÇÕES
HIDROCORTISONA	<ul style="list-style-type: none"> Em relatos de casos com uso por hipodermóclise, não foram especificadas informações relativas a regime terapêutico completo (dose, diluente, posologia e tempo de infusão). (41, 50, 51, 52, 53, 54) 	
MEROPENEM	<ul style="list-style-type: none"> Administrar 500 mg-1 g, de 8/8h Diluir em SF 0,9% Velocidade de infusão de até 62,5mL/h (1, 4, 44) Proposta de prescrição padrão: Meropenem 1g FA: 1FA diluir em 100mL SF 0,9%, tempo de infusão 3h, de 8/8h 	A solução é estável por 3h em temperatura ambiente após reconstituição ou 15h refrigerado (2 a 8°C). (4)
MIDAZOLAM	<ul style="list-style-type: none"> Administração inicial com bolus de 2,5-5 mg e manutenção com infusão contínua de 5-120 mg/24h, conforme indicação: Agitação e confusão em pacientes terminais: 10-60 mg/dia Mioclonia multifocal: 10-30 mg/dia Soluços: 30-120 mg/dia Sedação: Iniciar com 1mg/h e aumentar para 4 mg/h Diluir em SF 0,9% Concentração: até 5 mg/ml (1, 17, 33, 49, 55) Proposta de prescrição padrão: Midazolam 50mg/10mL ampola: 20mL diluir em 80mL SF 0,9%, infusão contínua, dose a critério médico 	<p>Geralmente usado após falha da terapia intermitente. A dose de infusão contínua SC é equivalente à dose de infusão contínua EV. O início da ação é retardado com a administração SC e pode influenciar no aumento da frequência de administração. Além disso, pode se desenvolver tolerância. (32, 38, 49, 55, 56, 57)</p> <p>A via SC pode ser mais vantajosa do que a EV na administração do midazolam, pois não produz hipotensão ou depressão respiratória (17).</p>
MORFINA	<ul style="list-style-type: none"> Administrar dose inicial de 2-3 mg 4/4 h em bolus ou 10-20 mg/dia em infusão contínua, até 200mg/dia. Não existe dose máxima. Diluir em SF 0,9% Concentração máxima: até 30 mg/ml (1, 4, 17, 40, 44, 49, 58, 59, 60, 61) Proposta de prescrição padrão: Morfina 10mg/mL ampola: 10amp diluir em 90mL SF 0,9%, infusão contínua, dose a critério médico. 	<p>Iniciar com a menor dose possível em pacientes idosos, frágeis ou com doença renal crônica (4).</p> <p>Pacientes virgens de opioides: 5 a 30 mg/dia. Aumentar 50% da dose a cada 24-48h até o controle da dor. A concentração de 10 mg/mL geralmente é bem tolerada (6, 40, 62, 63).</p>
OMEPRAZOL	<ul style="list-style-type: none"> Administrar 40 mg, de 24/24h, tempo de infusão de 3 a 4h; Diluir em SF 0,9%; Manter via exclusiva (1, 4, 44, 64) Proposta de prescrição padrão: Omeprazol 40mg FA: 1 FA diluir em 100mL SF 0,9%, tempo de infusão 3h, de 24/24h. 	Recomenda-se administrá-lo diluído e lentamente para evitar irritação no local da injeção (17, 64)
POLIMIXINA B	<ul style="list-style-type: none"> Não foram encontradas informações na literatura acerca da administração por essa via. 	
SULFATO DE MAGNÉSIO	<ul style="list-style-type: none"> Administrar de 2 a 12 mmol/L, durante 6 a 12h; podendo estabelecer meta de 8 a 40 mmol de sulfato de magnésio/semana. Diluir em SF 0,9% (65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76). Proposta de prescrição padrão: Sulfato de Magnésio 50% 20mmol/10mL ampola: 4mL diluir em 496mL SF 0,9%, infusão contínua, 20mL/h 	
TIAMINA	<ul style="list-style-type: none"> À exceção da formulação EV/IM/SC (Health Tech®), as demais formulações não devem ser administradas SC. (34, 77) 	
VANCOMICINA	<ul style="list-style-type: none"> Não foram encontradas informações na literatura acerca da administração por essa via. 	

Fonte: Elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

Embora a administração de soluções por hipodermóclise seja uma técnica consagrada na literatura, com relatos de sua prática desde o século 19, o que se presencia no acervo científico atual é a vasta limitação das evidências e de estudos mais robustos. No presente trabalho, mesmo abordando o uso de alguns dos principais medicamentos injetáveis utilizados em larga escala mundialmente, pôde-se observar que grande parte das evidências encontradas se referem a relatos de casos, séries de casos e revisões não sistemáticas da literatura.

A infusão de soluções por hipodermóclise é uma técnica simples, de fácil manuseio, em que suas principais vantagens são a comodidade terapêutica para a equipe e o paciente, e seu baixo risco de eventos adversos, sendo esses limitados, na maioria dos casos, a reações locais (edema, eritema, equimoses, etc). Em se tratando de pacientes críticos, encontra-se na hipodermóclise as indicações mais usuais para a via: pacientes com acesso venoso difícil ou com infecção de corrente sanguínea associada ao catéter, em que a hipodermóclise pode dispor como via principal ou como ponte enquanto se considera novo acesso venoso; além de pacientes em que o acesso venoso não é tolerado ou desejável (como *delirium* hiperativo e cuidados paliativos predominantes ou exclusivos) (78).

No ambiente de terapia intensiva, o uso de medicamentos sedativos, analgésicos e anti psicóticos é comumente abordado na literatura, abrangendo pacientes em diferentes contextos, como em uso de ventilação mecânica, na terapia da dor ou diante de demais condições relacionadas ao estresse, como ansiedade e agitação (79, 80). A presença desses medicamentos como parte dos perfis farmacoterapêuticos avaliados neste estudo corrobora com esse cenário.

Além desses medicamentos, o uso de antimicrobianos também foi prevalente neste estudo, destacando-se os de reserva terapêutica, como meropenem e polimixina B, condição que concorda com o cenário de infecções graves e muitas vezes mediadas por microrganismos

multirresistentes comuns à microbiota em unidades de terapia intensiva. (81).

Apesar da preocupação que existe com relação à farmacocinética do fármaco administrado por hipodermóclise, muitos dos medicamentos abordados neste trabalho têm apresentado, na literatura, eficácia e segurança semelhantes à via endovenosa, como em soluções com cloreto de potássio; e, em alguns casos, com segurança até mesmo superior à essa via, como é o caso do midazolam, que, infundido por hipodermóclise, apresentou menor incidência de hipotensão e depressão respiratória. (17, 22). Apenas a amicacina demonstrou perfil farmacocinético inferior por essa via quando comparada à via endovenosa, com biodisponibilidade de 54% (12).

Embora a hipodermóclise seja reconhecida como uma técnica simples e segura para administração de diversos medicamentos e soluções de uso habitual na prática clínica, ainda são escassos os estudos na área, principalmente no que se refere à eficácia e segurança dos fármacos. A carência de embasamento científico robusto para a técnica reflete numa perspectiva de profissionais e futuros profissionais que têm pouco ou nenhum conhecimento acerca dessa via de administração.

CONCLUSÃO

A administração de fluidos por hipodermóclise revela-se como prática muitas vezes fundamental no paciente crítico, diante de diferentes limitações terapêuticas que desestimulam o uso da via endovenosa.

Há ainda, no entanto, escassez na literatura, de estudos que contribuam para o aprimoramento e disseminação da técnica, bem como sua adequação diante do amplo arsenal terapêutico disponível atualmente.

A realização de novos estudos na área com maior qualidade metodológica, protocolos institucionais e diretrizes terapêuticas são de suma importância para a qualidade do cuidado centrado no paciente que tenha na hipodermóclise uma via de administração alternativa.

REFERÊNCIAS

- Azevedo, DL. O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; 2016 [cited 2022 Dec 6]. Available from: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2016/06/uso-da-via-subcutanea-geriatria-cuidados-paliativos.pdf>.
- Jain S, Mansfield B, Wilcox MH. Subcutaneous fluid administration – better than the intravenous approach? *Journal of Hospital Infection*. 1999 Apr;41(4):269–72. : 10.1053/jhin.1998.0537.
- Broadhurst D, Cooke M, Sriram D, Gray B. Subcutaneous hydration and medications infusions (effectiveness, safety, acceptability): A systematic review of systematic reviews. das Neves J, editor. *PLOS ONE*. 2020 Aug 24;15(8):e0237572. DOI: 10.1371/journal.pone.0237572.
- Vasconcellos CF, Milão D. Hipodermoclise: alternativa para infusão de medicamentos em pacientes idosos e pacientes em cuidados paliativos. *PAJAR - Pan-American Journal of Aging Research*. 2019 Jun 17;7(1):32559. DOI: 10.15448/2357-9641.2019.1.32559.
- Vincent J, Creteur J. Appropriate care for the elderly in the ICU. *Journal of Internal Medicine*. 2021 Oct 5;291(4):458–68. DOI:10.1111/joim.13371.
- Ferreira KASL, Santos EAC. Hipodermoclise e Administração de Medicamentos por Via Subcutânea: Uma Técnica do Passado com Futuro. *Rev Prat Hosp*. [Internet]. 2009 [cited 2022 Nov 27]; 65:109-114. Available from: <https://silo.tips/downloadFile/hipodermoclise-e-administraao-de-medicamentos-por-via-subcutanea-uma-tecnica-do-passado-com-futuro%.pdf>
- COREN-DF. Conselho Regional de Enfermagem do Distrito Federal. Parecer Técnico do Coren-DF.006/2014. A manipulação/inscrição do método hipodermoclise em domicílio. Brasília: Coren-DF; 2015. 11p.
- Claudia R, Souza S, Martina P, Nunes S. Adverse effects of hypodermoclysis in adult patients: an integrative review. *Rev Min Enfer* [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 27];20:1-1. Universidade Federal de Minas Gerais - Pro-Reitoria de Pesquisa. Available from: https://cdn.publisher.gn1.link/remo.org.br/pdf/e951_en.pdf. DOI: 10.5935/1415-2762.20160020.
- Pontalti G, Riboldi C de O, Gioda RS, Echer IC, Franzo MA, Wegner W. Benefícios da Hipodermoclise na Clínica Paliativa de Pacientes com Câncer: Relato de Caso. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2019 Apr 2;62(3):247–52. : 10.32635/2176-9745.RBC.2016V62N3.222.
- ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Guide de reconstitution et d'administration des principaux Anti-infectieux injectable. [Internet]. France; 2013 [cited 2022 Nov 27]. Available from: http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Guide_Reconstitution-et-administration_Anti-infectieux-injectables_Fevrier-2013.pdf.
- Plantin P, Mahe M, Le Noac'h E, Le Roy JP. Nécroses cutanées après injections sous-cutanées d'amikacine [Cutaneous necroses after subcutaneous injections of amikacin]. *Presse Med*. 1993; 22(29):1366.
- Robelet A, Caruba T, Corvol A, Bégué D, Gisselbrecht M, Saint-Jean O, et al. Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée. *La Presse Médicale*. 2009 Mar;38(3):366-76. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.07.018>.
- Liu L, Mai Y, Liang Y, Zhou X, Chen K. Experimental study on the effect of chrysin on skin injury induced by amiodarone extravasation in rats. *Microvascular Research*. 2022 Jan;139:104257. : 10.1016/j.mvr.2021.104257.
- Russell SJ. Amiodarone induced skin necrosis. *Heart*. 2006 May 15;92(10):1395–5. DOI:10.1136/hrt.2005.086157.
- Wang HY, Jacob JS, Dunn C, Muhammad M, Kim SJ. Hyaluronidase for Skin Necrosis Induced by Amiodarone. *Cutis*. 2022 Oct;110(4):E33-E35. doi: 10.12788/cutis.0655.
- Quaglio R de C, Varallo FR, Lima NK da C, Junqueira AF, lanhez Júnior E, Matumoto S, Fortuna CM. Medicamentos passíveis de infusão por hipodermoclise. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2018 Sep 4 [cited 2022 nov 27];51(1):55-68. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/150079>.
- Avilés RG, Antiñolo FG. Uso de la vía subcutánea en cuidados paliativos. 4th ed. Madrid: Sociedad Española de Cuidados Paliativos; 2013. 60 p.
- Lybarger EH. Hypodermoclysis in the Home and Long-term Care Settings. *Journal of Infusion Nursing*. 2009 Jan;32(1):40–4. : 10.1097/NAN.0b013e3181922552
- Pirrello RD, Ting CC, Thomas SH. Initial Experiences with Subcutaneous Recombinant Human Hyaluronidase. *Journal of Palliative Medicine*. 2007 Aug;10(4):861–4. DOI: 10.1089/jpm.2007.0037.
- Sahay N, Kumar R. Prolonged intravenous line access in a terminally ill patient, consequences and suggestions. *Indian Journal of Palliative Care*. 2020;26(1):137. DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_138_19.

21. Schein RJ, Arieli S. Administration of potassium by subcutaneous infusion in elderly patients. *BMJ*. 1982 Oct 23;285(6349):1167–8. : 10.1136/bmj.285.6349.1167.
22. Reber E, Gomes F, Dähn IA, Vasiloglou MF, Stanga Z. Management of Dehydration in Patients Suffering Swallowing Difficulties. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Nov 8;8(11):1923. : 10.3390/jcm8111923.
23. Ashraf MW, Uusalo P, Scheinin M, Saari TI. Population Modelling of Dexmedetomidine Pharmacokinetics and Haemodynamic Effects After Intravenous and Subcutaneous Administration. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020 May 27;59(11):1467–82. DOI: 10.1007/s40262-020-00900-3.
24. Gaertner J, Fusi-Schmidhauser T. Dexmedetomidine: a magic bullet on its way into palliative care – a narrative review and practice recommendations. *Annals of Palliative Medicine* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Nov 27];11(4):1491504–4. Available from: <https://apm.amegroupp.com/article/view/92626/html#B43>. : 10.21037/apm-21-1989.
25. Hilliard N, Brown S, Mitchinson S. A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. *Palliative Medicine*. 2014 Dec 2;29(3):278–81. : 10.1177/0269216314556923.
26. Laroche J-P. Subcutaneous dexmedetomidine for baclofen withdrawal during palliative sedation. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2019 Jan 12;10(1):7–9. DOI: 10.1136/bmjspcare-2018-001715.
27. Srinivas DB, Lakshminarasimhaiah G. Comparison of subcutaneous dexmedetomidine versus clonidine as an adjuvant to spinal anesthesia: a randomized double blind control trial. *Local and Regional Anesthesia*. 2019 Apr; Volume 12:29–36. DOI: 10.2147/LRA.S197386.
28. Thomas B, Lo W-SA, Nangati Z, Barclay G. Dexmedetomidine for hyperactive delirium at the end of life: An open-label single arm pilot study with dose escalation in adult patients admitted to an inpatient palliative care unit. *Palliative Medicine*. 2021 Feb 17;35(4):729–37. DOI: 10.1177/0269216321994440.
29. Tobias, MD JD. Subcutaneous dexmedetomidine infusions to treat or prevent drug withdrawal in infants and children. *Journal of Opioid Management*. 2018 Jan 30;4(4):187. DOI: 10.5055/jom.2008.0024.
30. Uusalo P, Al-Ramahi D, Tilli I, Aantaa RA, Scheinin M, Saari TI. Subcutaneously administered dexmedetomidine is efficiently absorbed and is associated with attenuated cardiovascular effects in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018 Apr 17;74(8):1047–54. DOI: 10.1007/s00228-018-2461-1.
31. Løhre ET, Svedahl A, Jakobsen G, Solheim TS, Klepstad P, Thronæs M. Emergency Palliative Cancer Care: Dexmedetomidine Treatment Experiences-A Retrospective Brief Report on Nine Consecutive Cases. *Pain Ther*. 2023 Apr;12(2):593–605. doi: 10.1007/s40122-023-00485-2.
32. Yu SY, Schellenberg J, Alleyne A. Dexmedetomidine use for patients in palliative care with intractable pain and delirium: A retrospective study. *PLoS One*. 2023 Sep 27;18(9):e0292016. doi: 10.1371/journal.pone.0292016.
33. Bruno VG. Hypodermoclysis: a literature review to assist in clinical practice. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2015 Mar 24 [cited 2020 Nov 22];13(1):122–8. Available from: https://www.scielo.br/pdf/eins/2015nahead/pt_1679-4508-eins-1679-45082015RW2572.pdf
34. Chirivella CM, Lucena FJR, Tamargo GS, López ACM, Hernández MM, Ruiz AN. Administración de medicamentos por vía subcutánea en cuidados paliativos. *Farma Hosp*. 2015 Mar 1; 39(2): 71-79. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.7544.
35. Dobutariston (cloridrato de dobutamina): Solução injetável. [Bula]. São Paulo: Blau Farmacêutica S.A.
36. Hunt R, Fazekas B, Thorne D, Brooksbank M. A Comparison of Subcutaneous Morphine and Fentanyl in Hospice Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1999 Aug;18(2):111–9. : 10.1016/s0885-3924(99)00051-2.
37. Cunningham E, Kennedy A, Gregg S, O'Halloran DJ, Lowney A. Palliative Symptom Management in Malignant Pheochromocytoma: Safe Use of Fentanyl and a Review of Medications Used. *J Palliat Med*. 2023 Jun;26(6):878–881. doi: 10.1089/jpm.2022.0402.
38. Wernli U, Dürr F, Jean-Petit-Matile S, Kobleder A, Meyer-Masseti C. Subcutaneous Drugs and Off-label Use in Hospice and Palliative Care: A Scoping Review. *J Pain Symptom Manage*. 2022 Nov;64(5):e250–e259. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2022.07.006.
39. Bahamonde, AL, Pérez VE, Asua AL, Rodríguez MR, Eizagaechearria NM. Subcutaneous furosemide in patients with refractory heart failure. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2018 Jun 13;8(3): 354–5. DOI: 10.1136/bmjspcare-2018-001570.
40. Birch F, Boam E, Parsons S, Ghosh J, Johnson M]. Subcutaneous furosemide in advanced heart failure: service

- improvement project. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2021 Jan 15;13(1):112–116. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002803.
41. Braz CDL, Pereira RCC, Costa JMD. Administração de medicamentos por hipodermóclise: uma revisão da literatura. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saud [Internet]*. 2019 Mar [cited 2022 Dec 6]; 6(1):6-12. Available from: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/217>.
 42. Brown A, Westley K, Robson J, Armstrong L, Matthews I, Runnett C, et al. Furosemide in end-stage heart failure: community subcutaneous infusions. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2020 Jul 9;bmjspcare-2019-002158. DOI: 10.1136/bmjspcare-2019-002158.
 43. Civera J, de la Espriella R, Heredia R, Miñana G, Santas E, Conesa A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Infusion of Non-formulated Furosemide in Patients with Worsening Heart Failure: a Real-World Study. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2021 Oct 12;15(3):644–52. : 10.1007/s12265-021-10173-1.
 44. Godinho NC, Silveira LVA. Manual de hipodermóclise [Internet]. São Paulo: USP; 2017 [cited 2022 Dec 6]. 34p. Available from: <http://www.hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2017/12/Manual-de-Hipoderm%C3%B3clise-HCFMB.pdf>.
 45. Goenaga MA, Millet M, Sánchez E, Garde C, Carrera JA, Arzellus E. Subcutaneous furosemide. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004 Oct;38(10):1751–1. : 10.1345/aph.1E172.
 46. Brown A, Westley K, Robson J, Armstrong L, Matthews I, Runnett C, Ripley D, Thomas H. Furosemide in end-stage heart failure: community subcutaneous infusions. *BMJ Support Palliat Care*. 2022 Dec;12(e6):e763-e766. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002158.
 47. Birch F, Boam E, Parsons S, Ghosh J, Johnson MJ. Subcutaneous furosemide in advanced heart failure: service improvement project. *BMJ Support Palliat Care*. 2023 Mar;13(1):112-116. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002803.
 48. Turner T, Cassano A-M. Subcutaneous dextrose for rehydration of elderly patients – an evidence-based review. *BMC Geriatrics*. 2004 Apr 15;4(1). DOI: 10.1186/1471-2318-4-2.
 49. CPCRE. Centre for Palliative Care Research and Education. Guidelines for Subcutaneous Infusion Device Management in Palliative Care and other settings [Internet]. Queensland: Queensland Health; 2021 [cited 2022 Dec 6]. Available from: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0014/1101623/SC-Guidelines-Palliative-care-R.pdf.
 50. Cardini F, Torlone E, Bini V, Falorni A. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in a woman with secondary adrenal insufficiency. *Endocrine*. 2018 Oct 23;63(2):398–400. : 10.1007/s12020-018-1780-4.
 51. Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TRJ, von der Borch J, Rankin WA, Henley DE, et al. Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion Therapy in Addison's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 Nov;99(11):4149–57. : 10.1210/jc.2014-2433
 52. Mallappa A, Nella AA, Sinaii N, Rao H, Gounden V, Perritt AF, et al. Long-term use of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology*. 2018 Aug 8;89(4):399–407. : 10.1111/cen.13813.
 53. Øksnes M, Björnsdóttir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, et al. Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion versus Oral Hydrocortisone Replacement for Treatment of Addison's Disease: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 May 1;99(5):1665–74. : 10.1210/jc.2013-4253.
 54. Mortensen ML, Ornstrup MJ, Gravholt CH. Patients with Hypocortisolism Treated with Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion (CSHI): An Option for Poorly Controlled Patients. *Int J Endocrinol*. 2023 Mar 20;2023:5315059. doi: 10.1155/2023/5315059.
 55. Zaporowska-Stachowiak I, Szymański K, Oduah M-T, Stachowiak-Szymczak K, Łuczak J, Sopata M. Midazolam: Safety of use in palliative care: A systematic critical review. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie [Internet]*. 2019;114:108838. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30981104>. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108838.
 56. Bottomley DM, Hanks GW. Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1990 Aug;5(4):259–61. DOI: 10.1016/0885-3924(90)90020-k.
 57. Cherny NI. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Annals of Oncology*. 2014 Sep 1;25(suppl 3):iii143–52. DOI: 10.1093/annonc/mdu238.
 58. Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gaertner J, Sabatowski R. Intravenous versus Subcutaneous Morphine Titration in Patients with Persisting Exacerbation of Cancer Pain. *Journal of Palliative Medicine*. 2005 Aug;8(4):743–50. DOI: 10.1089/jpm.2005.8.743.
 59. Frank C. Medical management of intestinal obstruction in terminal care. *Can Fam Physician*. 1997; 43:259-265.

60. Ibor P, Adriá JM, Marín M. Vía subcutánea: Una vía de administración alternativa de medicamentos en asistencia domiciliaria a pacientes terminales. *Colomb. Med.* [Internet]. 2006 [cited 2022 Nov 27]; 37(3):219-222. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342006000300008&lng=en.
61. Negro S, Azuara M, Sánchez Y, Reyes R, Barcia E. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Supportive Care in Cancer.* 2002 Jan;10(1):65-70. : 10.1007/s005200100303.
62. NHSGCC. NHS Greater Glasgow and Clyde. Guidelines for the use of subcutaneous medications in palliative care for adults – primary care and hospices [Internet]. 30p. 2008 [cited 2022 Dec 6]. Available from: <https://www.nhs.uk/nhs.uk/Services/PalliativeCare/Documents/Guidelines%20for%20the%20use%20of%20Subcutaneous%20Medications%20in%20Palliative%20Care.pdf>.
63. Perez BH, Lopez CL, Rodriguez MAG. Vía subcutánea: Utilidad en el control de síntomas del paciente terminal. *Medifam* [Internet], 2002 Feb [cited 2022 Dec 6]; 12(2):44-54. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682002000200003&lng=es&nrm=iso.
64. Agar M, Webster R, Lacey J, Donovan B, Walker A. The use of subcutaneous omeprazole in the treatment of dyspepsia in palliative care patients. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2004 Dec;28(6):529-31. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.10.005.
65. Aries P, Schubert M, Müller-Wieland D, Krone W. Subkutane Magnesiumpumpe bei einem Patienten mit kombiniertem Magnesiumtransportdefekt. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2000 Dec 31;125(33):970-2. DOI: 10.1055/s-2000-7001.
58. Banerjee A, Warwicker P. Acute renal failure and metabolic disturbances in the short bowel syndrome. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2002 Jan;95(1):37-40. DOI: 10.1093/qjmed/95.1.37.
66. Bock A, Roth S. Continuous subcutaneous magnesium infusion by portable pump for severe congenital hypomagnesaemia. *Swiss Med Wkly.* 2013; 143 SUPPL 202:18S
67. Makowsky MJ, Bell P, Gramlich L. Subcutaneous Magnesium Sulfate to Correct High-Output Ileostomy-Induced Hypomagnesemia. *Case Reports in Gastroenterology.* 2019 Jun 26;13(2):280-93. : 10.1159/000501121.
68. Martínez JA, Romero FB, Oliveira CL, López AH. Severe hypocalcemia secondary to hypomagnesaemia, successfully treated by self-administered subcutaneous magnesium. *Nutr Hosp.* 2009;24(3):354-356.
69. McDermott KC, Almadrones LA, Bajorunas DR. The diagnosis and management of hypomagnesemia: a unique treatment approach and case report. *Oncol Nurs Forum.* 1991;18(7):1145-1152.
70. Fenning SJ, Boyce SR, Wilson P, Stretton F. Subcutaneous magnesium in the advanced cancer setting. *BMJ Supportive & Palliative Care.* 2017 Jun 23;8(2):191-3. DOI: 10.1136/bmjspcare-2017-001360.
71. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* [Internet]. 2006 Aug 1;55(Suppl 4):iv1-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806687/> : 10.1136/gut.2006.091108.
72. Small M, Brundrett D, Nightingale JM. PWE-235 Long term subcutaneous saline and magnesium administration in patients with a short bowel. 10 year outcomes. *GUT,* 2015; 64(1):315.2-315.
73. Tsao SK, Baker M, Nightingale JM. High-output stoma after small-bowel resections for Crohn's disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* 2005 Dec;2(12):604-8. DOI: 10.1038/ncpgasthep0343.
74. Weinbrenner A, Besser R. Epileptische Anfälle und zerebelläre Ataxie bei primärer Hypomagnesiämie mit sekundärer Hypokalzämie bei einer erwachsenen Frau. *Aktuelle Neurologie.* 2006 Oct;33(8):467-71. : 10.1055/s-2006-940080.
75. Martínez-Riquelme A, Rawlings J, Morley S, Kendall J, Hosking D, Allison S. Self-administered subcutaneous fluid infusion at home in the management of fluid depletion and hypomagnesaemia in gastro-intestinal disease. *Clinical Nutrition.* 2005 Feb;24(1):158-63. : 10.1016/j.clnu.2004.09.016.
76. Tokarski RM, Knecht V, Bezjak JD, Ray EC. Home Subcutaneous Magnesium Infusion in Refractory Hypomagnesemia: A Case Report. *Kidney Med.* 2023 Feb 7;5(4):100611. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100611.
77. Vitamina B1 (tiamina): Solução injetável. [Bula]. São Paulo: HealthTech.
78. Caccialanza R, Constans T, Cotogni P, Zaloga GP, Pontes-Arruda A. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2016 Nov 2;42(2):014860711667659. : 0.1177/0148607116676593.

79. McMillian WD, Taylor S, Lat I. Sedation, Analgesia, and Delirium in the Critically Ill Patient. *Journal of Pharmacy Practice*. 2010 Nov 30;24(1):27–34. : 10.1177/0897190010388139.
80. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Medicine*. 2021 Aug 16;47(10):1089–103. DOI: 10.1007/s00134-021-06503-1.
81. Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, Timsit J-F, Micek ST, Michelson AP, et al. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Critical Care*. 2021 Oct 15;25(1). DOI: 10.1186/s13054-021-03787-z.