



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

Administration of antibiotics subcutaneously: an integrative literature review

Administración de antibióticos por vía subcutánea: una revisión integrativa de la literatura

Eliete Farias Azevedo¹, Leandro Augusto Barbosa², Silvia Helena De Bortoli Cassiani³

RESUMO

Objetivo: Caracterizar os artigos científicos relacionados ao uso de antibióticos por via subcutânea em pacientes com difícil acesso venoso em cuidados paliativos quanto à tolerância local e eficácia terapêutica. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados LILACS, CINAHL, PUBMED, EMBASE e Biblioteca Cochrane, utilizando-se como referencial teórico a Prática Baseada em Evidências. **Resultados:** 17 artigos foram selecionados com dez antibióticos diferentes, sendo o Ceftriaxona, o antibiótico mais estudado. Constatou-se a eficácia terapêutica com base nos parâmetros farmacocinéticos e clínicos. A tolerância local esteve associada à maior diluição dos antibióticos. Com administração de aminoglicosídeos, observaram-se lesões graves e necrose tecidual. A baixa tolerância reforça a restrição de uso apenas para essa classe de antibióticos. **Conclusão:** As previsões de eficácia terapêutica e a boa tolerância sugerem uma possibilidade a ser considerada quando se deseja uma via de administração parenteral alternativa, porém recomenda-se cautela, visto que nenhum dos estudos avaliou pacientes em cuidados paliativos.

Descritores: Antibacterianos/administração & dosagem; Injeções subcutâneas; Resultado de tratamento; Cuidados paliativos

ABSTRACT

Objective: To characterize scientific articles related to the use of antibiotics by the subcutaneous route in patients with difficult venous access in palliative care, regarding local tolerance and therapeutic efficacy. **Methods:** Integrative literature review conducted in the databases of LILACS, CINAHL, PubMed, EMBASE and the Cochrane Library, using Evidence-Based Practice as a theoretical framework. **Results:** Seventeen articles were selected with ten different antibiotics, with ceftriaxone being the most studied antibiotic. Therapeutic efficacy was observed based on pharmacokinetic and clinical parameters. The local tolerance was associated with greater dilution of antibiotics. With administration of aminoglycosides, serious injuries and tissue necrosis were observed. A low tolerance reinforced the restriction of use only to this class of antibiotics. **Conclusion:** The predictions of therapeutic efficacy and good tolerance suggest a possibility to be considered when there is need of an alternative parenteral route of administration, but caution is advised, since none of the studies evaluated patients in palliative care.

Keywords: Anti-bacterial agents/administration & dosage; Injections, subcutaneous; Treatment outcome; Palliative care

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar los artículos científicos relacionados al uso de antibióticos por vía subcutánea en pacientes con difícil acceso venoso en cuidados paliativos en cuanto a la tolerancia local y eficacia terapéutica. **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura realizada en las bases de datos LILACS, CINAHL, PUBMED, EMBASE y Biblioteca Cochrane, utilizándose como referencial teórico la Práctica Basada en Evidencias. **Resultados:** Fueron seleccionados 17 artículos con diez antibióticos diferentes, siendo la Ceftriaxona, el antibiótico más estudiado. Se constató la eficacia terapéutica con base en los parámetros farmacocinéticos y clínicos. La tolerancia local estuvo asociada a la mayor dilución de los antibióticos. Con administración de aminoglicosídeos, se observaron lesiones graves y necrosis tecidual. La baja tolerancia refuerza la restricción de uso apenas para esa clase de antibióticos. **Conclusión:** Las previsiones de eficacia terapéutica y la buena tolerancia sugieren una posibilidad a ser considerada cuando se desea una vía de administración parenteral alternativa, sin embargo se recomienda cautela, puesto que ninguno de los estudios evaluó a pacientes en cuidados paliativos.

Descriptores: Antibacterianos/administración & dosificación; Inyecciones subcutáneas; Resultado del tratamiento; Cuidados paliativos.

* Extraído da dissertação: "Administração de antibióticos por via subcutânea: uma revisão integrativa da literatura", Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP) – 2011, Brasil.

¹ Mestre em Enfermagem. Enfermeira no Hospital do Câncer IV, Instituto Nacional de Câncer (RJ), Brasil.

² Professor Adjunto da Faculdade de Bioquímica, Universidade Federal de São João del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (MG), Brasil.

³ Professor Titular da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A utilização da via subcutânea (SC) para a infusão de líquidos em grande volume é uma prática conhecida há mais de 100 anos, tanto para o uso em crianças como em adultos, com descrição de experiências bem-sucedidas no século XIX⁽¹⁻³⁾. No entanto, esta técnica caiu em descrédito por volta de 1950, em razão de relatos de sobrecarga hídrica e choque circulatório ocorridos após infusão SC de grandes volumes de soluções sem eletrólitos^(2,4,5), além da divulgação e notificação de resultados desastrosos decorrentes de infusões aplicadas fora do tecido SC e que alcançaram também o tecido muscular. Outro fator que contribuiu para o desuso dessa técnica foi a facilidade de aplicação de infusões pela via intravenosa (IV)⁽⁵⁾.

Por volta de 1980, o uso da via SC para a administração de medicamentos e infusões retornou à prática clínica, com ênfase às questões técnicas relacionadas à restrição de volumes, medicamentos, tempo de infusão e aos cuidados de enfermagem, além de criteriosa descrição de suas vantagens, desvantagens, indicações, contra-indicações e limitações^(2,6). Desde então, esta prática vem sendo estudada e utilizada em geriatria e pela oncologia paliativa^(2,7).

Especificamente em relação aos antibióticos por via SC, alguns estudos^(8,9) investigaram os parâmetros farmacocinéticos e clínicos, e convergiram para uma previsão de eficácia terapêutica com a absorção e manutenção de níveis plasmáticos. Apesar da entrada na circulação sistêmica de forma mais lenta, sua disponibilidade final não foi afetada, com resultados satisfatórios no tratamento de algumas infecções.

Com a necessidade crescente de uma abordagem terapêutica por meio de vias alternativas para administração de antibióticos no paciente oncológico em cuidados paliativos (CP), percebeu-se também a necessidade de aprofundar conhecimentos e trazer subsídios para a prática clínica de enfermagem sobre esta temática. Assim, esta investigação foi conduzida com a seguinte pergunta norteadora: *“Quais as evidências científicas disponíveis sobre a administração de antibióticos por via SC quanto à tolerância local e a eficácia terapêutica em pacientes com difícil acesso venoso em CP?”* Sendo assim, o objetivo deste estudo foi: caracterizar os artigos científicos relacionados ao uso de antibióticos por via SC em pacientes com difícil acesso venoso em CP quanto à tolerância local e eficácia terapêutica.

MÉTODOS

Neste estudo, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, sendo este um dos métodos de pesquisa da Prática Baseada em Evidências. Esta revisão responde a uma pergunta específica e utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos⁽¹⁰⁾. Sendo assim, este método de

revisão específica permite incluir diversos delineamentos de pesquisa (experimentais, quase experimentais e não experimentais)^(11,12).

Neste sentido, o estudo seguiu as etapas metodológicas baseadas nas propostas fundamentadas por Ganong⁽¹³⁾ e Whittemore e Knaff⁽¹¹⁾: Identificação do problema; Busca na literatura; Extração dos dados dos estudos; Avaliação dos estudos; Interpretação dos resultados; Síntese do conhecimento evidenciado.

A estratégia de busca eletrônica foi ampla nas bases de dados LILACS, CINAHL, EMBASE, PUBMED e BIBLIOTECA COCHRANE, utilizando-se os descritores controlados – antibióticos, hipodermoclise, farmacocinética, toxicidade e absorção; e descritores não controlados ou palavras-chave – disponibilidade e tolerância, utilizando-se a estratégia PICO⁽¹⁴⁾.

A seleção dos estudos foi feita sem limites de ano de publicação e idioma, sendo analisados os títulos e resumos levando-se em conta os critérios de inclusão – artigos que abordavam o uso de antibióticos pela via SC; e de exclusão – os que abordavam o uso de antibióticos ou outros medicamentos por meio da via SC em animais; – os que apresentavam estudos com crianças; – os que abordavam o uso de antibióticos por outras vias de administração; e os que citavam outras intervenções ou tratamentos com antibióticos ou outros medicamentos por via SC.

As estratégias de busca foram iniciadas, utilizando-se nos primeiros cruzamentos, apenas os descritores controlados, sendo inseridos na sequência os não controlados, finalizando apenas com descritores não controlados, para todas as bases de dados.

Inicialmente, fez-se uma pré-seleção dos artigos localizados nas buscas efetuadas por meio da leitura do título e resumo, e quando surgiram dúvidas em relação ao conteúdo dos trabalhos, estes foram pré-selecionados para posterior análise na íntegra. Nos casos em que apenas o título do artigo estava disponível, retratava com clareza o conteúdo do estudo e não atendia ao propósito da revisão, o mesmo foi excluído; porém, nos casos que geravam incertezas, o estudo também foi incluído para posterior análise. A Figura 1 mostra de forma esquemática a amostragem dessa revisão integrativa.

Depois de finalizadas as estratégias de busca, procedeu-se à coleta de dados, empregando-se o instrumento de Ursi⁽¹⁵⁾, com questões abertas e fechadas, composto de cinco itens: Identificação, Instituição sede do estudo, Tipo de revista científica, Características metodológicas do estudo e Avaliação do rigor metodológico.

Os estudos foram classificados por níveis hierárquicos de evidência, de acordo com os pressupostos de Melnyk e Fineout-Overholt⁽¹⁶⁾ e para a avaliação da qualidade metodológica dos Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados (ECRC), utilizou-se a escala de Jadad et al⁽¹⁷⁾.

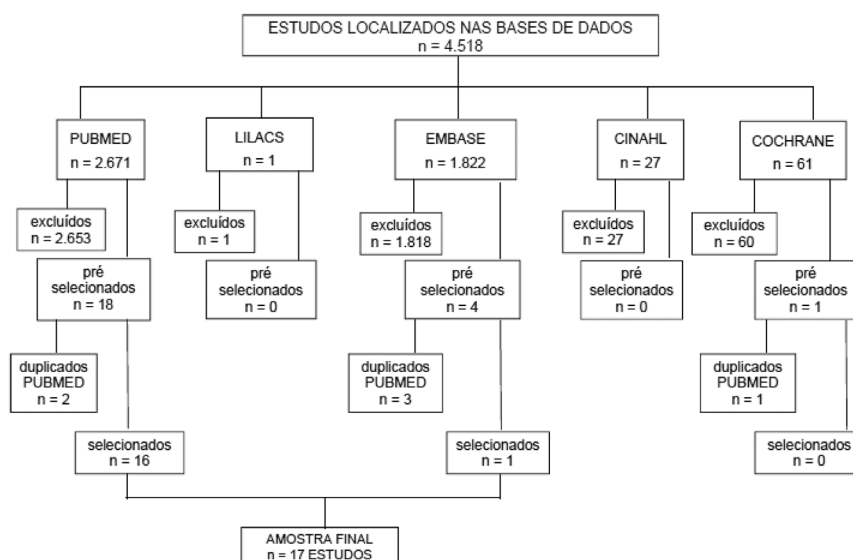


Figura 1. Amostragem da revisão integrativa.

Quadro 1 – Estudos incluídos nesta revisão integrativa em relação aos autores, ano de publicação, títulos, delineamento de pesquisa, nível de evidência, escore de Jadad e categoria temática. Ribeirão Preto, 2011

Autores Ano	Títulos	Delineamento de pesquisa	Nível de evidência	Escore de Jadad	Categoria temática
Frasca et al. (2010) ⁽²²⁾	Pharmacokinetics of Ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica; Tolerância local
Harb et al. (2010) ⁽¹⁹⁾	Safety and pharmacokinetics of subcutaneous Ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers	ECRC	II	3	Eficácia terapêutica; Tolerância local
Robelet et al. (2009) ⁽²⁷⁾	Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée	Revisão integrativa	V		Eficácia terapêutica; Tolerância local
Walker et al. (2005) ⁽⁹⁾	Subcutaneous administration of Cefepime	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica; Tolerância local
Barbot et al. (2003) ⁽²³⁾	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous Teicoplanin in critically ill patients without vasopressors	ECRC	II	1	Eficácia terapêutica; Tolerância local
Melin-Coviaux et al. (2000) ⁽⁸⁾	Étude pharmaco-clinique comparative de la Ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse chez la personne âgée	ECRC	II	1	Eficácia terapêutica; Tolerância local
Champoux et al. (1996) ⁽²⁴⁾	Single-dose pharmacokinetics of Ampicilin and Tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica; Tolerância local
Platin et al. (1993) ⁽²⁵⁾	Nécroses cutanées après injections sous-cutanées d'Amikacine	Relato de experiência	VI		Tolerância local
Bricaire et al. (1998) ⁽²⁰⁾	Étude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la Ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica; Tolerância local
Bernard et al. (1987) ⁽³³⁾	Vascularite cutanée localisée induite par La Nétilmicine sous-cutanée	Relato de experiência	VI		Tolerância local
Duterque et al. (1985) ⁽³²⁾	Lésions nécrotiques par injections sous-cutanées de Gentamicine et de Sisomicine	Relato de experiência	VI		Tolerância local
Borner et al. (1985) ⁽²¹⁾	Comparative pharmacokinetics of Ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration	ECRC	II	0	Eficácia terapêutica; Tolerância local
Doutre et al. (1985) ⁽²⁸⁾	Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine	Relato de experiência	VI		Tolerância local
Taïlandier et al. (1984) ⁽³⁰⁾	Nécroses cutanées induites par la Gentamicine sous-cutanée	Relato de experiência	VI		Tolerância local
Penso et al. (1980) ⁽²⁹⁾	Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de Gentamicine	Relato de experiência	VI		Tolerância local
Bonnetblanc et al. (1980) ⁽³¹⁾	Vasculite cutanée à la Gentamicine	Relato de experiência	VI		Tolerância local
Leng et al. (1979) ⁽²⁶⁾	Pharmacocinétique comparée de l'Amikacine après administration intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée	Quase experimental	III		Eficácia terapêutica

RESULTADOS

Em relação ao delineamento dos estudos, sete eram relatos de experiência, cinco quase experimentos, quatro Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados e uma revisão integrativa. Ponderando sobre os níveis de evidência⁽¹⁶⁾, foram categorizados quatro estudos com nível de evidência II (forte), cinco estudos com nível de evidência III (moderado), oito estudos com nível de evidência V e VI (fraco). A qualidade metodológica dos quatro ECRC foi avaliada⁽¹⁷⁾, cujo escore final de três deles foi ruim (Jadad 0 e 1) e apenas um estudo obteve um escore final moderado (Jadad 3), conforme os dados do Quadro 1.

Os estudos foram classificados em duas categorias temáticas, baseadas nos aspectos farmacocinéticos que caracterizaram as previsões de eficácia terapêutica e aspectos de tolerância no sítio da punção SC. Assim, a categoria Eficácia terapêutica esteve presente em dez estudos e a Tolerância local em 16, e em nove deles estavam presentes as duas categorias temáticas. Não foi localizado nenhum estudo abordando o paciente em CP.

Após a categorização, foram identificados 10 antibióticos diferentes pertencentes a cinco classes; e a classe dos Aminoglicosídeos teve o maior número de estudos. Desses antibióticos, o mais citado foi a Gentamicina (em cinco estudos), seguido da Amicacina (em dois estudos). A segunda classe de antibióticos com maior número de estudos, foi a das Cefalosporinas de 3ª geração, com maior identificação de Ceftriaxona (em quatro estudos), como demonstrado nos dados do Quadro 2.

Quadro 2 – Apresentação dos antibióticos de acordo com a classe e o nome dos antibióticos presentes nos estudos. Ribeirão Preto, 2011

Classe do antibiótico	Nome do antibiótico
Cabapenênicos	Ertapenem ⁽²²⁾
Cefalosporinas	3ª geração Ceftriaxona ^(8,19,20,21)
	4ª geração Cefepime ⁽⁹⁾
Glicopeptídeos	Teicoplanina ⁽²³⁾
Penicilinas	Ampicilina ⁽²⁴⁾
	Tobramicina ⁽²⁴⁾
Aminoglicosídeos	Amicacina ^(25,26)
	Netilmicina ⁽³³⁾
	Gentamicina ^(28,29,30,31,32)
	Sisomicina ⁽³²⁾

DISCUSSÃO

A categoria temática Eficácia terapêutica foi avaliada com base nos parâmetros farmacocinéticos dos antibióticos, sendo considerados $C_{\text{máx}}$ (maior concentração na corrente sanguínea), $t_{\text{máx}}$ (intervalo de tempo necessário

para a concentração máxima), AUC (área sob a curva), $t_{1/2}$ (tempo da meia-vida de eliminação), biodisponibilidade e MIC (concentração inibitória mínima)⁽¹⁸⁾.

Em relação à Ceftriaxona^(8,19-21), apesar das $C_{\text{máx}}$ inicialmente terem sido menores para a via SC do que para a via IV, alcançaram níveis plasmáticos plenamente satisfatórios, com tempo de ação prolongado e taxa de absorção muito similar à das vias intravenosas (IV) e intramuscular (IM). O uso de hialuronidase⁽¹⁹⁾ aumentou a capacidade de absorção por via SC, aumentou a $C_{\text{máx}}$ e adiantou em 1 hora o $t_{\text{máx}}$. Quando foram comparadas as vias SC e IV⁽⁸⁾, foi possível confirmar o estado de equilíbrio para as duas vias de administração e 100% de biodisponibilidade para a via SC. As taxas residuais de Ceftriaxona plasmática tiveram índices terapêuticos largamente superiores à MIC dos micro-organismos causadores da infecção. Com base nesses dados, é possível afirmar que existe uma presunção de eficácia terapêutica pautada nos parâmetros farmacocinéticos avaliados. Para o Cefepime⁽⁹⁾, a comparação dos parâmetros farmacocinéticos para as vias SC e IM foram similares, convergindo para uma presunção de eficácia terapêutica por via SC para esse antibiótico.

A infusão de Ertapenem⁽²²⁾ por via SC foi equivalente à via IV em termos de eficácia terapêutica estimada, podendo ser uma alternativa à via IV, de acordo com os resultados alcançados. No entanto, esse estudo apresentou uma amostra pequena ($n=6$) que pode ser insuficiente para extrapolação dos resultados para outras populações com segurança.

No estudo da Teicoplanina⁽²³⁾, a via SC suportou a manutenção de níveis terapêuticos por tempo superior ao da via IV e alcançou índices terapêuticos superiores à MIC.

Para a Ampicilina e Tobramicina⁽²⁴⁾, a via SC modificou ligeiramente os parâmetros farmacocinéticos de ambos os antibióticos. Pequenas mudanças foram observadas na absorção, distribuição e eliminação, quando comparadas às vias SC e IV, que não desaconselharam seu uso por via SC. Ao contrário, os dados farmacocinéticos que convergem para a comprovação da eficácia terapêutica sugeriram que existe uma utilidade potencial da via SC para os antibióticos e outros medicamentos.

A administração de Amicacina^(25,26) por via SC permitiu taxas séricas elevadas e precoces, e as vias IM e SC foram bioequivalentes. Cabe ressaltar que os resultados sobre a eficácia do medicamento com base nos parâmetros farmacocinéticos avaliados falam em favor do uso da via SC para administração desse antibiótico. Entretanto, este estudo⁽²⁶⁾ foi limitado pela ausência de critérios de inclusão e exclusão, de comparações estatísticas entre os valores dos parâmetros farmacocinéticos e do número reduzido de apenas cinco participantes, o que limita a extrapolação dos resultados para outras populações.

No estudo de revisão integrativa⁽²⁷⁾, os autores enfatizam que, embora haja vantagens no uso dessa via, os estudos

encontrados foram de fraco nível de recomendação (nível B e C) de acordo com o referencial utilizado. Portanto, sugere-se cautela, sobretudo para a classe dos Aminoglicosídeos.

Para a categoria temática Tolerância local, foram avaliados: lesões, dor, calor, prurido, rubor e edema após a administração do antibiótico por via SC. Assim, observaram-se nos sete relatos de casos com Gentamicina⁽²⁸⁻³²⁾, Sisomicina⁽³²⁾ e Netilmicina⁽³³⁾, e aparecimento de lesões cutâneas, na maioria dos casos, evoluindo para necroses. Mesmo que os estudos apontem para cicatrização ou melhora das características das lesões, não parece ser aconselhável o uso da via SC para essa classe de antibióticos (Aminoglicosídeos), sem antes haver confirmação dos aspectos farmacológicos e de segurança por meio de outros estudos.

Pesquisa realizada com os antibióticos Ampicilina e Tobramicina⁽²⁴⁾ confirmou que houve boa tolerância local por via SC nos sujeitos da pesquisa, sugerindo a utilidade potencial dessa via de administração para antibióticos, contudo apresenta ressalvas de que mais estudos são necessários, a fim de definir precisamente a dose de segurança.

A respeito da Teicoplanina⁽²³⁾, houve boa tolerabilidade por via SC em pacientes sépticos, assim os autores recomendam o uso da via também para outros medicamentos em pacientes que necessitam de tratamento a longo prazo ou sem a possibilidade de acesso IV, incluindo aqui os pacientes em CP.

Com o Ertapenem⁽²²⁾, os resultados foram favoráveis por via SC na população estudada, fortalecendo a possibilidade de indicação desse Carbapenêmico. Entretanto, para que os resultados de tolerância possam ser extrapolados com segurança, faz-se necessária a construção de outros estudos avaliando os parâmetros de tolerância em populações maiores e heterogêneas.

Para o Cefepime⁽⁹⁾, os baixos escores de dor durante e após a infusão, com o resultado final de alta aceitabilidade global, mostraram que a infusão por via SC foi bem tolerada, com desconforto mínimo. Enfatiza-se contudo, que a administração em dose única pode ter favorecido a alta tolerabilidade e aceitabilidade da via SC, para a administração do Cefepime nesse estudo.

Em relação à comparação dos estudos sobre a tolerância local com o Ceftriaxona, o estudo de Borner et al.⁽²¹⁾ foi o único que negou a presença de qualquer reação de intolerância local com a dose de 0,5 g. Os demais estudos de Harb et

al.⁽¹⁹⁾, Melin-Coviaux et al.⁽⁸⁾ e Bricaire et al.⁽²⁰⁾ confirmaram a presença de, pelo menos, uma manifestação relacionada às doses empregadas, e no estudo de Bricaire et al.⁽²⁰⁾, cuja dose foi de 2 g, observaram-se complicações mais graves. A dose terapêutica usual para o Ceftriaxona é de 1 g, mas ficou evidenciado que com 0,5 g há melhor tolerância, porém essa dose não alcança índices terapêuticos⁽²¹⁾.

Sendo assim, os Aminoglicosídeos tiveram pior tolerância local por via SC, apenas para a Tobramicina⁽²⁴⁾ não houve relato de intolerância. As Cefalosporinas apresentaram dados discordantes, de acordo com a dose empregada: no estudo com melhor tolerância, foi utilizada uma dose menor e lidocaína, simultaneamente. Em relação às Penicilinas, os autores concluíram que a posologia prescrita não foi suficiente para encerrar conclusões quanto à tolerância.

CONCLUSÃO

Esta investigação, possibilitou informações a respeito da eficácia terapêutica e da tolerância local dos antibióticos por via SC. No entanto, é importante ressaltar que este estudo foi limitado em relação ao nível de evidência: dos 17 estudos apenas quatro apresentaram nível de evidência forte, destes três tiveram escore de qualidade metodológica baixo.

Constatou-se também a inexistência do uso de antibióticos por via SC em pacientes em CP mostrando a necessidade de investigações que fortaleçam a prática cotidiana da enfermagem nos CP, tanto em assistência domiciliar, em atendimento ambulatorial ou em internação hospitalar, visto que os benefícios reais com a utilização da via parenteral são evidentes.

Considera-se este um trabalho pioneiro na área de enfermagem com esta temática que apresenta as recomendações existentes sobre o uso de antibióticos por via SC. Também porque com a realização do procedimento e os cuidados com o mesmo como a instalação dos dispositivos, administração dos medicamentos, avaliação das condições de acesso vascular e monitoramento das reações locais no paciente, em geral são atividades realizadas por estes profissionais. Além disso, abre a possibilidade para futuras pesquisas nesta área ainda pouco explorada por enfermeiros, mas absolutamente necessária, a fim de agregar conhecimento para uma prática segura e de qualidade, fortalecendo assim a Prática Baseada em Evidências na área da enfermagem.

REFERÊNCIAS

1. Dall'Olio G. Epidemia di colera asiatico del 1886 a Venezia. Esperienze di cura con l'ipodermoclisi. RIMeL IJLaM. 2009; 5 (3):227-32.
2. Lopez JH, Reyes-Ortiz CA. Subcutaneous hydration by hypodermoclysis. Rev Clin Gerontol. 2010; 20(2):105-13.
3. Yap LK, Tan SH, Koo WH. Hypodermoclysis or subcutaneous infusion revisited. Singapore Med J. 2001; 42 (11): 526-9.
4. Slesak G, Schnürle JW, Kinzel E, Jakob J, Dietz PK. Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: a randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2003; 51 (2): 155-60.
5. Barua P, Bhowmick BK. Hypodermoclysis – a victim of

- historical prejudice. *Age Ageing*. 2005; 34(3): 215-7.
6. Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. *Am Fam Physician*. 2001; 64 (9): 1575-8.
 7. Hernández Palacios R. Utilidad de la vía subcutánea en la estrategia de atención al paciente con demencia en fase avanzada. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009; 44 (2 Supl): 37-42.
 8. Melin-Coviaux F, Hary L, Hurtel AS, Andrejak M, Grumbach Y. Etude pharmaco-clinique comparative de la ceftriaxone par voie sous-cutanee et intraveineuse chez la personne agee. *Revue Geriatr*. 2000; 25(5): 337-37.
 9. Walker P, Neuhauser MN, Tam VH, Willey JS, Palmer JL, Bruera E, et al. Subcutaneous administration of cefepime. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 30 (2): 170-4.
 10. Mendes KD, Silveira RC, Galvão CM. [Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing]. *Texto & Contexto Enferm*. 2008; 17 (4): 758-64. Portuguese.
 11. Whitemore R, Knaff K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005; 52 (5): 546-53.
 12. Pompeo AD, Rossi LA, Galvão CM. Integrative literature review: the initial step in the validation process of nursing diagnoses. *Acta Paul Enferm*. 2009; 22 (4): 434-8.
 13. Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*. 1987; 10 (1): 1-11.
 14. Santos CM, Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latinoam Enferm*. 2007; 15 (3): 508-11.
 15. Ursi ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem; 2005.
 16. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011.
 17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17 (1): 1-12.
 18. Tozer TN, Rowland M. Introdução à farmacocinética e à farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica. Porto Alegre: Artmed; 2009.
 19. Harb G, Lebel F, Battikha J, Thackara JW. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (2): 279-88.
 20. Bricaire F, Castaing JL, Pocidalo JJ, Vilde JL. Etude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la ceftriaxone administré par voie sous-cutané. *Pathol Biol (Paris)*. 1998; 36(5 Pt 2): 702-5.
 21. Borner K, Lode H, Hampel B, Pfeuffer M, Koeppe P. Comparative pharmacokinetics of ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration. *Chemotherapy*. 1985; 31 (4): 237-45.
 22. Frasca D, Marchand S, Petitpas F, Dahyot-Fizelier C, Couet W, Mimoz O. Pharmacokinetics of ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (2): 924-6.
 23. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimoz O. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med*. 2003; 29 (9): 1528-34.
 24. Champoux N, Du Souich P, Ravaoarino M, Phaneuf D, Latour J, Cusson JR. Single-dose pharmacokinetics of ampicillin and tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1996; 42 (3): 325-31.
 25. Plantin P, Mahe M, Le Noac'h E, Le Roy JP. Nécroses cutanées après injections sous-cutanées d'amikacine. *Presse Med*. 1993; 22 (29): 1366.
 26. Leng B, Saux MC, Latrille J. Pharmacocinétique comparée de l'Amikacine après administration intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée. *Nouv Presse Med*. 1979; 8 (42): 3421-5.
 27. Robelet A, Caruba T, Corvol A, Bégue D, Gisselbrecht M, Saint-Jean O, et al. Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée. *Presse Med*. 2009; 38 (3): 366-76.
 28. Doutre MS, Beylot C, Vendeaud-Busquet M, Bioulac-Sage P. Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de gentamicine. *Therapie*. 1985; 40(4): 266-7.
 29. Penso D, Delfraissy JF, Pham Van T, Dormont J. Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de gentamicine. *Presse Med*. 1984; 13(25): 1575-6.
 30. Tailandier J, Manigand G, Fixy P, Dumont D. Nécroses cutanées induites par la gentamicine sous-cutanée. *Presse Med*. 1984; 13 (25): 1574-5.
 31. Bonnetblanc JM, Gilbert B, Michel JP. Vasculite cutanée a la gentamicine. *Ann Dermatol Vénéreol*. 1980; 107(11):1089.
 32. Duterque M, Hubert-Asso AM, Corrad H. Lésions nécrotiques par injections sous-cutanées de gentamicine et de sisomicine. *Ann Dermatol Vénéreol*. 1985; 112(9): 707-8.
 33. Bernard P, Paris H, Catanzano G, Bonnetblanc JM. Vasculite cutanée localisée induite par la nétilmicine sous-cutanée. *Presse Med*. 1987; 16 (18): 915-6.