

SEPARATA CIENTÍFICA

7ª SEPARATA - EDIÇÃO N. 18 - NOVEMBRO 2020

TEMAS EM REVISÃO

Abordagem pré-hospitalar das intoxicações no adulto

Rita Fernandes

Administração de fármacos por via intra-nasal - uma alternativa no pré-hospitalar

Tânia Capelas, Teresa Tomásia e Silva, Luís Vicente, Guilherme Henriques, Micael Mendes, Ana Baptista

Helicóptero de Emergência Médica do Algarve - Actividade Operacional em 2019

Vasco Monteiro, Milci Palminha, Sandra Nunes e Marlene Pereira

HOT TOPIC

COVID-19: Estratégias de abordagem terapêutica

Inês Santos

RUBRICA PEDIÁTRICA

Intoxicações agudas em idade pediátrica

Teresa Monteiro



Contactos:

www.chalgarve.min-saude.pt/lifesaving

issuu.com/lifesaving

lifesavingonline.com

facebook.com/revistalifesaving

facebook.com/vmerdfaro

LIFE SAVING



[Signature]
19

ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS POR VIA INTRANASAL – UMA ALTERNATIVA NO PRÉ-HOSPITALAR

Tânia Capelas¹, Teresa Tomásia e Silva², Luís Vicente², Guilherme Henriques², Micael Mendes², Ana Baptista²

¹Médico Interno de Medicina Intensiva do Centro Hospitalar e Universitário do Algarve;

²Médico Interno de Medicina Interna do Centro Hospitalar e Universitário do Algarve;

³Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Centro Hospitalar e Universitário do Algarve;

RESUMO

A administração de fármacos por via intranasal é um método menos invasivo e facilmente acessível para doentes adultos e pediátricos. As características da mucosa nasal permitem rápida absorção. A eficácia deste método associada a uma maior facilidade e segurança de administração, torna esta opção uma alternativa viável no pré-hospitalar. São ainda necessários mais estudos neste campo de forma a alargar esta área de pesquisa, nomeadamente com a criação de formulações específicas para administração nasal.

Palavras-Chave: Via intranasal, pré-hospitalar, analgesia e sedação, convulsões, intoxicação, hipoglicemia

ABSTRACT

The nasal administration of drugs is a less invasive and easily accessible for adult and pediatric patients. The nasal mucosa characteristics allow fast absorption. This method efficacy and its easier and safer administration regards this option as viable alternative in out of hospital setting. There is still a need for more studies in this field in order to enlarge this area of research especially for the creation of specific nasal formulations.

Keywords: Intranasal drugs, out of hospital, analgesia and sedation, overdose, seizures hypoglycemia

INTRODUÇÃO

A administração de fármacos por via intranasal (IN) é um método menos invasivo e facilmente acessível para doentes adultos e pediátricos. Esta via tem eficácia comparável à administração intravenosa (IV) e superior às vias subcutânea (SC) e intramuscular (IM).^{1,2}

Existe uma grande quantidade de fármacos com possibilidade de administração IN. A maior evidência e experiência clínica existente na área de emergência prende-se com analgesia e sedação, controlo de crises convulsivas, reversão de intoxicação por opióides e, mais recentemente, sobre a utilização de Glucagon IN na abordagem da hipoglicemia.^{1,2}

Posto isto, pretende-se com esta revisão fazer um resumo das situações e fármacos com maior potencial de utilização da via IN em contexto pré-hospitalar.

LIFE SAVING



Fisiologia da Via

de administração Intranasal

A cavidade nasal compreende um extenso plexo capilar com epitélio ciliado simples que facilita a absorção de fármacos administrados topicamente. Semelhante à via IV, a via IN evita o efeito de primeira passagem, permitindo uma maior rapidez de ação.^{1,2,3}

Existem duas formas de administração por via IN: gotas ou pulverização. A utilização de gotas é menos prática em emergência médica dado que implica colaboração do doente e uma administração lenta para evitar a perda de fármaco na orofaringe. A pulverização torna-se, assim, a forma preferencialmente usada permitindo uma distribuição ampla na mucosa nasal aumentando a biodisponibilidade e reduzindo o desperdício na orofaringe.^{1,2}

Para melhorar a absorção e eficácia, é recomendado que metade da dose seja aplicada em cada narina para cobrir maior área de superfície. É necessário esperar 5 a 10 minutos para aplicação de doses subsequentes. O início dos efeitos dá-se entre os 3 aos 5 minutos com o pico entre os 10 - 15 minutos, consoante as características do fármaco. A via IN é geralmente bem tolerada. A sensação de ardor nasal, irritação e sabor desagradável são os efeitos adversos mais frequentemente relatados.^{1,3}

Como nem todos os fármacos têm formulações para via IN, são frequentemente usadas as formulações parentéricas para esse efeito. Existem dispositivos próprios que se adaptam às seringas comuns e que permitem fazer essa administração (figura 1). Devem ser usadas as apresentações mais concentradas de forma a administrar o menor volume possível.^{1,2}

Analgesia e Sedação

Vários estudos comprovam a segurança e eficácia da via IN na sedação ligeira em contexto pré-hospitalar. Em doentes agitados ou psicóticos tradicionalmente a via IM é a mais utilizada, pela dificuldade em obter acessos venosos, mantendo-se o risco de picadas acidentais. Não obstante, são ainda poucos os trabalhos que demonstram eficácia da via IN neste tipo de patologia.⁴ Estudos iniciais mostram o Haloperidol IN como eficaz e seguro, atingindo níveis séricos máximos terapêuticos em cerca de 15 minutos.⁵ A dor aguda e intensa é, também, um problema frequente no pré-hospitalar, pelo que a analgesia IN é de especial interesse nesse contexto.⁶ Os opióides IN são uma alternativa simples, indolor e rápida, com início de ação semelhante à via IV. Existem questões relativamente à variabilidade de efeitos clínicos da via IN que podem ser minimizadas através da normalização de doses e métodos.⁷ Fármacos como o Fentanilo⁶⁻¹⁰, Cetamina¹⁰⁻¹³, contam com vários estudos que revelam resultados favoráveis ao uso da via IN, na abordagem de diversos doentes desde o pediátrico ao adulto, e até mesmo em queimados.



Figura 1 - dispositivo de administração intranasal
www.Teleflex.com/MAD

Crises convulsivas

O controlo de crises convulsivas é uma situação frequente em ambiente pré-hospitalar, sendo mesmo dos mais frequentes na população pediátrica.¹⁴ A terapêutica de eleição é administração IV de benzodiazepinas. Nas situações em que esta via não é assegurada, a abordagem rectal é uma das alternativas mais utilizadas. A administração de Diazepam rectal por cuidadores é extremamente frequente. A sua popularidade deve-se à maior facilidade de administração, especialmente nas crianças. Todavia, a absorção é variável e imprevisível, e não evita o efeito de primeira passagem.¹⁴

Fármacos como o Midazolam atravessam facilmente a mucosa nasal e a barreira hematoencefálica, obtendo uma elevação rápida da concentração no líquido cefalorraquidiano.^{14,15}

Comparando o Midazolam IN com diazepam via rectal, o primeiro mostrou ser mais rápido e eficaz no controlo da crise.^{16,17}

A evidência indica que a administração de Midazolam IN pode ser uma alternativa quando a via IV não é possível, sendo até mais rápido de administrar. Existem algumas diferenças entre os vários estudos relativamente ao tempo de término da convulsão quando se compara Midazolam IN com IV. No controlo de crises convulsivas, a dose IN é idêntica à IV e a depressão respiratória é rara nesta forma de administração quando usadas as doses recomendadas.¹⁷

LIFE SAVING



Intoxicação por opióides

A intoxicação por opióides é comum no pré-hospitalar. Este tipo de situação é frequente em consumidores de drogas IV, podendo haver maior dificuldade na obtenção de um acesso vascular, bem como maior risco de contágio accidental por picada. A utilidade e eficácia da administração IN de Naloxona tornam-se, por esses motivos, apelativas e interessantes.¹⁸

Uma metanálise recente, que incluiu dados de 6 estudos randomizados, concluiu que não havia diferença estatisticamente significativa na eficácia da Naloxona IN e por via IV ou IM. A mesma análise reporta, contudo, uma maior probabilidade de ser necessária uma dose de resgate na via IN.¹⁹

Hipoglicemia

A hipoglicemia é uma emergência médica, com maior incidência na população diabética insulino-tratada, sendo uma causa frequente de ativação dos meios de emergência pré-hospitalar.

O Glucagon é um fármaco importante na reversão destes quadros, sendo a via IM a opção de eleição. Contudo, a opção IN permite boa absorção, mesmo na presença de congestão nasal e pode facilmente ser auto-administrado ou ser usada de forma bem-sucedida por pessoas não treinadas.^{20,21}

De facto, quando o Glucagon IN foi usado por população não treinada, 94% administraram uma dose completa intranasal em tempo médio inferior a 1 minuto, enquanto apenas 20% administraram uma dose parcial IM num tempo médio de 2,4 minutos.²⁰

A via IN resulta em concentrações mais baixas do que a IM. Todavia,

	Fármaco	Dose
Analgésia e Sedação	Fentanil	2 mcg/Kg
	Sufentanil	0,4 a 0,7 mcg/Kg
	Cetamina – analgesia	1 mg/Kg
	Cetamina - dose de sedação	10 mg/Kg
Convulsões	Midazolam	0,5 mg/Kg
	Midazolam	0.2mg/kg a 0.3mg/kg
	Lorazepam	0.1 mg/Kg
Intoxicação por opióides	Naloxona	2 mg (2 mL)
Hipoglicemia	Glucagon	3mg

Tabela 1 – Resumo de Fármacos para administração intranasal

quando comparadas as doses de 1 mg por via IM com 3 mg por via IN, os níveis de elevação da glicémia são semelhantes.²²


Os efeitos secundários mais frequentes são náuseas e cefaleia ligeira, que se verificaram em cerca de 1/3 da população estudada, não tendo sido relatados eventos adversos graves.²¹

Em resumo apresentamos uma tabela com os possíveis fármacos e a as doses para utilização intranasal (tabela 1).

CONCLUSÃO

- A via IN é uma forma de administração de fármacos segura e eficaz, que em muitos casos e, particularmente, no contexto pré-hospitalar pode ser uma alternativa mais segura evitando a utilização de agulhas.
- O desconhecimento, a inexperiência e o facto de para a maioria dos fármacos não existir uma formulação específica pode limitar o seu uso.
- Apesar de já existir evidência que apoia a utilização desta via de administração em diversas situações frequentes na emergência médica, é necessário alargar esta área de pesquisa, nomeadamente na criação de formulações específicas.

Take-Home Messages:

- The IN route is a safe and effective way of administering drugs, which in many cases and particularly in the out of hospital set can be a safer alternative avoiding the use of needles.
- Ignorance, inexperience and the fact that for most drugs there is no specific nasal formulation can limit its use.
- Although there is already evidence that supports the use of the intranasal route in numerous emergency situations it is necessary to expand this area of research, particularly in the creation of specific nasal formulations 

EDITOR
André Villarreal
Revisores Comissão Científica

LIFE SAVING



BIBLIOGRAFIA

1. Tucker C, Tucker L, Brown K. The intranasal route as an alternative method of medication administration. *Crit Care Nurse*. 2018;38(5):26-32. doi:10.4037/ccn2018836
2. Wolfe TR, Bernstone T. Intranasal drug delivery: An alternative to intravenous administration in selected emergency cases. *J Emerg Nurs*. 2004;30(2):141-147. doi:10.1016/j.jen.2004.01.006
3. Bailey AM, Baum RA, Horn K, et al. Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2017;53(1):38-48. doi:10.1016/j.jemermed.2017.01.020
4. Wermeling DPH, Miller JL, Archer SM, Manaligod JM, Rudy AC. Bioavailability and pharmacokinetics of lorazepam after intranasal, intravenous, and intramuscular administration. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(11):1225-1231. doi:10.1177/00912700122012779
5. Miller JL, Ashford JW, Archer SM, Rudy AC, Wermeling DP. Comparison of intranasal administration of haloperidol with intravenous and intramuscular administration: A pilot pharmacokinetic study. *Pharmacotherapy*. 2008;28(7):875-882. doi:10.1592/phco.28.7.875
6. Rickard C, O'Meara P, McGrail M, Garner D, McLean A, Le Lievre P. A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. *Am J Emerg Med*. 2007;25(8):911-917. doi:10.1016/j.ajem.2007.02.027
7. Dale O, Hjortkjær R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(7):759-770. doi:10.1034/j.1399-6576.2002.460702.x
8. Corrigan M, Wilson SS, Hampton J. Safety and efficacy of intranasally administered medications in the emergency department and prehospital settings. *Am J Heal Pharm*. 2015;72(18):1544-1554. doi:10.2146/ajhp140630
9. Karlsen APH, Pedersen DMB, Trautner S, Dahl JB, Hansen MS. Safety of intranasal fentanyl in the out-of-hospital setting: A prospective observational study. *Ann Emerg Med*. 2014;63(6):699-703. doi:10.1016/j.annemergmed.2013.10.025
10. Graudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, Oakley E, Seith R. The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) Trial: A randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. *Ann Emerg Med*. 2015;65(3):248-254.e1. doi:10.1016/j.annemergmed.2014.09.024
11. Rech MA, Barbas B, Chaney W, Greenhalgh E, Turck C. When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications. *Ann Emerg Med*. 2017;70(2):203-211. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.02.015
12. Parvizrad R, Pakniyat A, Malekianzadeh B, Almasi-Hashiani A. Comparing the analgesic effect of intranasal with intravenous ketamine in isolated orthopedic trauma: A randomized clinical trial. *Turkish J Emerg Med*. 2017;17(3):99-103. doi:10.1016/j.tjem.2017.05.006
13. Andolfatto G, Innes K, Dick W, et al. Prehospital Analgesia With Intranasal Ketamine (PAIN-K): A Randomized Double-Blind Trial in Adults. *Ann Emerg Med*. 2019;74(2):241-250. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.01.048
14. Holsti M, Sill BL, Firth SD, Filloux FM, Joyce SM, Furnival RA. Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(3):148-153. doi:10.1097/PEC.0b013e3180328c92
15. Wermeling DP, Record KA, Kelly TH, Archer SM, Clinch T, Rudy AC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new intranasal midazolam formulation in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2006;103(2):344-349. doi:10.1213/01.ane.0000226150.90317.16
16. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinkka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2015;49:325-336. doi:10.1016/j.yebeh.2015.02.030
17. Kälviäinen R. Intranasal therapies for acute seizures. *Epilepsy Behav*. 2015;49:303-306. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.027
18. Barton ED, Colwell CB, Wolfe T, et al. Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting. *J Emerg Med*. 2005;29(3):265-271. doi:10.1016/j.jemermed.2005.03.007
19. Youseffard M, Vazirizadeh-Mahabadi MH, Neishaboori AM, et al. Intranasal versus Intramuscular/Intravenous Naloxone for Pre-hospital Opioid Overdose: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv J Emerg Med*. 2019;4(2):e27. doi:10.22114/ajem.v0i0.279
20. Wilson LM, Castle JR. Stable Liquid Glucagon: Beyond Emergency Hypoglycemia Rescue. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(4):847-853. doi:10.1177/1932296818757795
21. St JOHN RH. Recent advances in endocrinology. *Ohio J Sci*. 1946;46(4):185-187. doi:10.5840/thought19359415
22. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes : A Randomized Crossover Noninferiority Study. 2016;39(February):264-270. doi:10.2337/dc15-1498