



Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos

UMA ABORDAGEM PRÁTICA

COORDENAÇÃO

GABRIELA MOURA PLÁCIDO

MARA PEREIRA GUERREIRO



Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos

UMA ABORDAGEM PRÁTICA

COORDENAÇÃO

GABRIELA MOURA PLÁCIDO

MARA PEREIRA GUERREIRO



FICHA TÉCNICA

TÍTULO

Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos. Uma abordagem prática

COORDENAÇÃO

Gabriela Moura Plácido
Mara Pereira Guerreiro

TEXTOS

Cristina Moreira Santos
Filipa Semedo
Filipe Azoia
Filipe Inácio
Gabriela Moura Plácido
João Gonçalves
Hélder Mota Filipe
Mara Pereira Guerreiro

REVISÃO

Conceição Candeias
João Miranda
Rui Centeno

DESIGN GRÁFICO

TVM Designers

FOTOGRAFIA

João Menezes
Jorge Alves

IMPRESSÃO

ACD Print

ISBN 978-989-98069-4-8 (versão impressa)
978-989-98069-5-5 (versão digital)

DEPÓSITO LEGAL 400 083/15

TIRAGEM 1000 exemplares

EDIÇÃO

© Ordem dos Farmacêuticos, 2015

DECLARAÇÃO DE EXONERAÇÃO DE RESPONSABILIDADE

Os autores e a editora basearam-se em fontes fidedignas, no intuito de fornecerem a informação o mais completa e atualizada possível, de acordo com as boas normas processuais aceites à data da publicação deste trabalho.

No entanto, considerando a constante evolução e alteração nas ciências da saúde, à luz de nova evidência, e não podendo descartar a possibilidade de erro humano, os autores, editora ou qualquer outra parte envolvida no processo de criação e edição desta obra declinam qualquer tipo de responsabilidade por eventuais erros ou omissões de informação, ou pelo resultado do uso da informação contida nesta obra.

Relembra-se aos leitores a importância de confirmarem informação para a tomada de decisões clínicas em várias fontes fidedignas.

*Dedicamos este livro
a todos os farmacêuticos
que pugnam pela Qualidade
e que com a sua conduta
enobrecem a profissão.*

ÍNDICE

PREFÁCIO	8
CARLOS MAURÍCIO BARBOSA <i>Bastonário da Ordem dos Farmacêuticos</i>	
LISTA DE SIGLAS E ACRÔNIMOS	10
ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS	11
AGRADECIMENTOS	15
PARTE UM	
Fundamentos gerais	17
<hr/>	
1. IMUNOLOGIA BÁSICA APLICADA ÀS VACINAS	18
1.1. Imunidade ativa e imunidade passiva	19
1.2. Elementos intervenientes no processo de imunização	21
1.3. Reconhecimento dos microrganismos	24
1.4. Captura de antígenos	27
1.5. Ativação dos linfócitos T	31
1.6. Memória imunológica	36
1.7. Impacto dos linfócitos T no desenvolvimento de vacinas	38
1.8. Imunossenescência e vacinação	38
1.9. Estratégias de reforço e vacinação	40

2. ASPETOS GERAIS DA VACINAÇÃO	50
2.1. Objetivos da vacinação	51
2.2. Produção de vacinas	56
2.3. Principais constituintes das vacinas	60
2.4. Classificação das vacinas	68
2.5. Vias de administração das vacinas	74
2.6. Intervalos de administração das vacinas	75
2.7. Interações medicamentosas	77
2.8. Reações adversas das vacinas	79
2.9. Contraindicações das vacinas e precauções	81
3. ASPETOS GERAIS DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS	88
3.1. Requisitos dos medicamentos injetáveis	90
3.2. Apresentação das preparações injetáveis	92
3.3. Constituintes das preparações injetáveis	94
3.4. Vias de administração e absorção de preparações injetáveis	97
3.5. Tolerância à preparação injetável	99
3.6. Acondicionamento primário dos medicamentos injetáveis	100
4. ANAFILAXIA RELACIONADA COM MEDICAMENTOS	104
4.1. Fisiopatologia	106
4.2. Epidemiologia	111
4.3. Apresentação clínica	113
4.4. Fatores de risco para a reação anafilática grave ou fatal	116
4.5. Tratamento farmacológico da anafilaxia	118

PARTE DOIS

Administração de vacinas e medicamentos injetáveis	131
<hr/>	
5. FASE PRÉ-ADMINISTRAÇÃO	132
5.1. Acolhimento e proposta de administração	133
5.2. Avaliação	136
5.3. Registos obrigatórios	142
5.4. Preparação do material	142
5.5. Higiene das mãos	149
5.6. Preparação do medicamento injetável	157
6. FASE DE ADMINISTRAÇÃO	174
6.1. Via de administração parentérica	175
6.2. Considerações gerais sobre a via subcutânea	177
6.3. Considerações gerais sobre a via intramuscular	179
6.4. Técnicas de administração	184
6.5. Exposição acidental a sangue	196
7. FASE PÓS-ADMINISTRAÇÃO	202
7.1. Vigiar o cliente no pós-administração	203
7.2. Informar sobre RAM mais comuns e medidas a adotar	213
7.3. Notificar suspeitas de RAM	214
8. RESPONSABILIDADE DO FARMACÊUTICO E DA FARMÁCIA	218
8.1. Conceito de responsabilidade para não juristas	219
8.2. Responsabilidade do farmacêutico e da farmácia: análise de um caso	222
8.3. Conclusão	229
ANEXOS	232
AUTORES	254

PREFÁCIO

Nos diversos domínios da sua missão estatutária, tem a Ordem dos Farmacêuticos procurado assumir posições independentes e construtivas, bem como actuar e intervir de modo coerente com princípios e valores fundamentais. Julgo poder dizer que isto é generalizadamente reconhecido.

A excelência da intervenção farmacêutica, qualquer que seja a área de actividade, ao serviço do País e dos cidadãos, é um permanente objectivo da Ordem dos Farmacêuticos. Por natureza, trata-se de um objectivo que vemos e queremos continuamente renovado. A qualidade do exercício profissional dos farmacêuticos no plano técnico-científico constitui, por sua vez, um domínio especial deste objectivo da Ordem, em que avulta a definição e actualização de boas práticas.

O presente livro ***Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos – uma abordagem prática***, iniciativa tomada, em feliz momento, pela Direcção da Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos, insere-se precisamente nesse espírito e constitui uma clara demonstração do empenhamento da Ordem dos Farmacêuticos na incessante busca da excelência profissional, sempre em prol dos cidadãos e do sistema de saúde.

Versando uma matéria de grande e transversal impacto no sistema de saúde e, de um modo particular, na profissão farmacêutica, a obra caracteriza-se pelo rigor técnico e científico do conteúdo, pela adequação e pertinência aos fins e pela oportunidade e actualidade do objecto.

Em resultado de uma intensa e muito profícua união de esforços, que muito me apraz registar, a obra congrega contributos das próprias Coordenadoras e de outros distintos especialistas, oriundos das áreas da Farmácia, Medicina e Direito, profundamente conhecedores dos temas em análise e também da profissão farmacêutica. Saúdo todo este trabalho e os seus Autores nas pessoas das suas Coordenadoras e minhas ilustres colegas Gabriela Moura Plácido e Mara Pereira Guerreiro.

Na primeira parte, o tema é abordado no plano teórico, versando com adequada profundidade os inerentes fundamentos técnico-científicos, como os aspectos imunológicos e técnicos das vacinas e dos medicamentos injectáveis e a anafilaxia. A segunda parte é mais operacional, versando *boas práticas* na administração propriamente dita de vacinas e injectáveis, incluindo as fases anterior e posterior à administração, e abordando também a responsabilidade jurídica do farmacêutico e da farmácia no contexto desta prática profissional. Resultou uma obra completa e abrangente, que se reveste de elevado mérito para a segurança na saúde e de evidente utilidade para os farmacêuticos comunitários e, de um modo geral, para todos os que pretendam estudar e desenvolver o assunto.

Em Portugal, a administração de vacinas e medicamentos injectáveis por farmacêuticos, nas farmácias comunitárias, está legalmente consagrada desde 2008. Nos últimos sete anos, centenas de milhares de portugueses têm sido vacinados nas farmácias – em particular contra a gripe sazonal –, através de um serviço de qualidade, em condições de segurança e com níveis elevados de satisfação. É, sem dúvida, um importante contributo em termos de Saúde Pública. A extensa e incomparável cobertura do território português pelas farmácias proporciona uma significativa melhoria da acessibilidade à vacinação, tendo permitido aumentar fortemente a taxa de cobertura vacinal da população, tal como, aliás, tem sido reportado por outros países que adoptaram a mesma política, como o Reino Unido, a Irlanda, a Suíça, o Canadá e os EUA.

De acordo com a legislação em vigor, a Ordem dos Farmacêuticos é a entidade competente em Portugal para reconhecer a formação complementar específica que habilita os farmacêuticos a administrar vacinas nas farmácias comunitárias. Assim, no uso das competências que lhe estão legalmente atribuídas, a Ordem dos Farmacêuticos estabeleceu, para o efeito, os correspondentes normativos, aliás devidamente referidos no presente livro.

A publicação pela Ordem dos Farmacêuticos de ***Administração de vacinas e medicamentos injectáveis por farmacêuticos – uma abordagem prática***, incorporando a mais recente evidência técnica e científica e a valia das experiências profissionais dos seus Autores, permitirá que os farmacêuticos comunitários sustentem cada vez melhor os seus actos e opções no domínio em causa. Resulta assim reforçado o exercício da capacidade técnica e científica dos farmacêuticos. Naturalmente, a obra não pode abranger todas as complexidades inerentes a cada situação. E não substitui, de modo nenhum, a imprescindível avaliação e ponderação do farmacêutico comunitário, em cada caso.

Num domínio em que a bibliografia específica em Língua Portuguesa é particularmente escassa, esta obra de contornos únicos reveste-se, por conseguinte, e além do mais, de uma assinalável *instrumentalidade*, já que proporciona um conjunto vasto de informações e ensinamentos teóricos e práticos imprescindíveis para farmacêuticos comunitários e estudantes de Ciências Farmacêuticas, bem como para profissionais e estudantes de áreas afins, sendo extensível a toda a comunidade lusófona.

Agradeço às Coordenadoras e aos Autores, publicamente e em nome da Ordem dos Farmacêuticos, o notável trabalho produzido, que, seguramente, passará a constituir um contributo essencial no domínio da administração de vacinas e medicamentos injectáveis.

Lisboa, Outubro de 2015

CARLOS MAURÍCIO BARBOSA

Bastonário da Ordem dos Farmacêuticos

Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

LISTA DE SIGLAS E ACRÔNIMOS

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIM	Autorização de introdução do medicamento
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
APC	Antigen presenting cells (células apresentadoras dos antígenos)
ARN	Ácido ribonucleico
ATAGI	Australian Technical Advisory Group on Immunisation
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BSE	Bovine spongiform encephalopathy (encefalopatia espongiforme bovina)
CC	Código Civil
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CHMP	Committee on Medicinal Products for Humans
CODU	Centro de Orientação de Doentes Urgentes
CP	Código Penal
CTL	Cytolytic T lymphocyte (linfócitos T citotóxicos)
DC	Dendritic cells (células dendríticas)
DGS	Direção-Geral da Saúde
DL	Decreto-Lei
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EAC	Ensaio aleatorizado e controlado
EMA	European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)
EOF	Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos
EAPV	Evento adverso pós-vacinação
EV	Endovenoso
FI	Folheto informativo
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
GT	Guia de tratamento
HLA	Human leukocyte antigens
IACS	Infeções associadas aos cuidados de saúde
ID	Intradérmica
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina

INEM	Instituto Nacional de Emergência Médica
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
IM	Intramuscular
IR	Intrarraquidiana
LC	Langerhans cells (células de Langerhans)
MDC	Myeloid dendritic cells (células dendríticas mieloides)
MHC	Major histocompatibility complex (complexo principal de histocompatibilidade)
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns (padrões moleculares associados a agentes patogénicos)
PAS	Pressão arterial sistólica
PASS	Post-authorisation safety studies (estudo de segurança pós-autorização)
PNV	Programa Nacional de Vacinação
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRR	Pattern recognition receptors (receptores de reconhecimento-padrão)
RAM	Reações adversas a medicamentos
RCM	Resumo das características do medicamento
RM	Receita médica
SABA	Solução antisséptica de base alcoólica
SBV	Suporte básico de vida
SC	Subcutânea
Th1	Linfócito T helper 1
Th2	Linfócito T helper 2
TLR	Toll-like receptors
TNF	Tumor necrosis factor (fator de necrose tumoral)
UE	União Europeia
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VPH	Vírus do papiloma humano
VLP	Virus-like particles (partículas tipo vírus)
WAO	World Allergy Organization
WHO	World Health Organization

ÍNDICE DE FIGURAS QUADROS E TABELAS

Figuras

FIGURA 1-1	Tipos de células dendríticas	23
FIGURA 1-2	Recetores de reconhecimento de padrão e padrões moleculares associados a agentes patogénicos	25
FIGURA 1-3	Início da resposta imunogénica à vacina	28
FIGURA 1-4	Diferenciação de linfócitos T em várias células efetoras, após ativação completa	32
FIGURA 1-5	Desenvolvimento das respostas dos linfócitos	33
FIGURA 1-6	Interação entre imunidade inata e imunidade adquirida após a vacinação	34
FIGURA 2-1	Objetivos da vacinação	52
FIGURA 2-2	Representação esquemática da imunidade de grupo	53
FIGURA 2-3	Cronologia de uma celeuma: a relação entre a VASPR e o autismo	55
FIGURA 2-4	Panorâmica da produção da vacina contra a gripe	57
FIGURA 2-5	Possíveis constituintes de uma vacina injetável	58
FIGURA 2-6	Panorâmica da produção da vacina recombinante contra a hepatite B	58
FIGURA 2-7	Panorâmica da produção da vacina contra o VPH	59
FIGURA 2-8	Produção de virossomas <i>Influenza</i>	66
FIGURA 2-9	Classificação das vacinas quanto à forma de apresentação do antigénio	69
FIGURA 2-10	Exemplos de vacinas inativadas aprovadas em Portugal	71
FIGURA 2-11	Tipos de vacina da gripe aprovadas em Portugal	72
FIGURA 2-12	Classificação dos eventos adversos pós-vacinação (CIOMS/OMS)	79
FIGURA 3-1	Recipientes para medicamentos injetáveis	102
FIGURA 4-1	Mecanismos indutores da anafilaxia e agentes desencadeantes	106
FIGURA 4-2	Mediadores e manifestações clínicas na anafilaxia mediada por IgE	108
FIGURA 4-3	Fatores de risco para a anafilaxia grave ou fatal	116
FIGURA 4-4	Ações farmacológicas da adrenalina com relevo no tratamento da anafilaxia	121
FIGURA 5-1	Etapas da fase pré-administração	134
FIGURA 5-2	Constituintes de uma seringa	144
FIGURA 5-3	Exemplos de seringas	145
FIGURA 5-4	Seringas de insulina	145
FIGURA 5-5	Componentes da agulha hipodérmica	146
FIGURA 5-6	Bisel de uma agulha	146
FIGURA 5-7	Exemplos de agulhas de diferentes comprimentos e calibres	146
FIGURA 5-8	Apresentações de dispositivos de injeção	148
FIGURA 5-9	Procedimento para lavagem das mãos	150
FIGURA 5-10	Procedimento para fricção antisséptica	152
FIGURA 5-11	Procedimento para utilização de luvas na administração de injetáveis (quando indicado)	156
FIGURA 5-12	Panorâmica das formas de apresentação de medicamentos injetáveis	158
FIGURA 6-1	Zonas recomendadas para administração de medicamentos por via subcutânea	177
FIGURA 7-1	Etapas da fase pós-administração	203
FIGURA 7-2	Principais orientações clínicas para abordagem da reação anafilática	208
FIGURA 7-3	Estatuto «monitorização adicional»	215
FIGURA 8-1	Requisitos obrigatórios para administração de medicamentos injetáveis em farmácia comunitária	223
FIGURA 8-2	<i>Kit</i> para tratamento de reação anafilática (Liv® Line)	225

Quadros

QUADRO 1-1	Fatores determinantes da imunogenicidade de um antígeno	22
QUADRO 2-1	Imunização <i>versus</i> vacinação	51
QUADRO 2-2	Definição de «imunidade de grupo»	52
QUADRO 2-3	Factos-chave sobre o tiomersal	62
QUADRO 2-4	Exemplos de vacinas vivas aprovadas em Portugal	69
QUADRO 2-5	Mito: as vacinas contra a gripe podem provocar gripe	72
QUADRO 2-6	Gestão da interação entre corticoterapia oral e vacinação	78
QUADRO 2-7	Exemplos de falsas contra-indicações das vacinas	84
QUADRO 3-1	Propriedades das preparações injetáveis	90
QUADRO 3-2	Definição de solução, suspensão, emulsão, implante e pó para uso parentérico	93
QUADRO 3-3	Especificações da água para preparação de injetáveis	95
QUADRO 3-4	Especificações para solventes ou veículos não aquosos	95
QUADRO 3-5	Especificações para solventes ou veículos oleosos	96
QUADRO 3-6	Velocidade de absorção de formas farmacêuticas parentéricas	99
QUADRO 4-1	Definição de anafilaxia	105
QUADRO 4-2	Anafilaxia bifásica	110
QUADRO 4-3	Exemplos de fatores que afetam a apresentação temporal do quadro anafilático	115
QUADRO 4-4	Anafilaxia prolongada	115
QUADRO 4-5	Exemplos de fármacos utilizados no tratamento da anafilaxia	119
QUADRO 4-6	Adrenalina: vias de administração e absorção	123
QUADRO 5-1	Cuidados a ter na área de preparação de medicamentos injetáveis	143
QUADRO 5-2	Responsabilidade do farmacêutico diretor técnico na higienização das mãos	155
QUADRO 5-3	Cuidados a ter na manipulação de dispositivos de injeção	170
QUADRO 6-1	Vantagens e desvantagens da via parentérica	176
QUADRO 6-2	Possíveis complicações do uso da via SC	178
QUADRO 6-3	Características dos músculos usados na administração de medicamentos injetáveis	180
QUADRO 6-4	Possíveis complicações da via intramuscular	183
QUADRO 6-5	Requisitos observáveis na zona de administração de medicamentos injetáveis	192
QUADRO 6-6	Recomendações básicas para prevenir a picada acidental	197
QUADRO 6-7	Informação a recolher sobre a exposição acidental a material biológico	199
QUADRO 7-1	Medidas de preparação para a adequada abordagem a um episódio anafilático	209
QUADRO 7-2	Aspetos-chave da administração de adrenalina no tratamento inicial da anafilaxia	212
QUADRO 8-1	Incidente fatal hipotético associado à administração de um injetável por um farmacêutico	222
QUADRO 8-2	Equipamento e material obrigatório para administração de injetáveis em farmácia	224
QUADRO 8-3	Meios obrigatórios para tratamento de reação anafilática subsequente à administração de um injetável	224

Tabelas

TABELA 1-1	Diferenças entre imunidade ativa e imunidade passiva	21
TABELA 1-2	Células apresentadoras de antígeno	23
TABELA 1-3	Classes e características de recetores não TLR	26
TABELA 2-1	Definição de «eficácia das vacinas»	54
TABELA 2-2	Exemplos de estabilizadores em vacinas aprovadas em Portugal	60
TABELA 2-3	Exemplos de adjuvantes em vacinas aprovadas em Portugal	64
TABELA 2-4	Exemplos de resíduos em vacinas aprovadas em Portugal	67
TABELA 2-5	Exemplos de vacinas bacterianas e virais aprovadas em Portugal	68
TABELA 2-6	Exemplos de vacinas monovalentes, polivalentes e combinadas	74
TABELA 2-7	Vias de administração de vacinas aprovadas em Portugal	74
TABELA 2-8	Gestão da interação entre vacinas vivas e produtos contendo anticorpos	77
TABELA 2-9	Reações de hipersensibilidade a constituintes das vacinas	81
TABELA 3-1	Exemplos de preparações injetáveis disponíveis em farmácia comunitária	92
TABELA 3-2	Exemplos de adjuvantes nas preparações parentéricas segundo a sua função	96
TABELA 3-3	Formas farmacêuticas permitidas <i>versus</i> via de administração	98
TABELA 4-1	Exemplos de fármacos associados a reações anafiláticas	107
TABELA 4-2	Atividade fisiopatológica de mediadores na anafilaxia	109
TABELA 4-3	Mecanismos fisiopatológicos no choque anafilático	110
TABELA 4-4	Fármacos mais frequentemente envolvidos em reações anafiláticas em Portugal	112
TABELA 4-5	Sinais e sintomas da anafilaxia	113
TABELA 4-6	Especialidades farmacêuticas com adrenalina 1 mg/ml autorizadas em Portugal	122
TABELA 4-7	Exemplos de reações adversas frequentes da adrenalina	125
TABELA 5-1	Estruturação da proposta de serviço	135
TABELA 5-2	Vacinas: fundamento das questões a colocar na pré-administração	137
TABELA 5-3	Outros medicamentos injetáveis: fundamento das questões a colocar na pré-administração	140
TABELA 5-4	Aplicação dos «cinco certos» na administração de medicamentos injetáveis em farmácia comunitária	141
TABELA 5-5	Procedimento inicial para todas as preparações de medicamentos injetáveis	143
TABELA 5-6	Código de cores e especificações de agulhas hipodérmicas	147
TABELA 5-7	Técnicas de higienização das mãos com relevância na administração de injetáveis	149
TABELA 5-8	Preparação de um medicamento injetável sem reconstituição: seringa injetável	158
TABELA 5-9	Preparação de um medicamento injetável sem reconstituição: ampola	160
TABELA 5-10	Preparação de um medicamento injetável com reconstituição: pó e veículo em ampola	162
TABELA 5-11	Preparação de um medicamento injetável com reconstituição: pó em frasco e veículo em ampola	166
TABELA 6-1	Procedimento inicial da administração de medicamentos injetáveis	184
TABELA 6-2	Procedimento de assepsia da pele no local de administração de medicamentos	185
TABELA 6-3	Técnica de administração de medicamentos por via subcutânea	186
TABELA 6-4	Identificação do local exato para administração de medicamentos no deltoide	189
TABELA 6-5	Identificação do local exato para administração de medicamentos no glúteo máximo	190
TABELA 6-6	Identificação do local exato para administração de medicamentos no glúteo médio e mínimo	190

TABELA 6-7	Identificação do local exato para administração de medicamentos no vasto externo	191
TABELA 6-8	Técnica de administração de medicamentos por via intramuscular	192
TABELA 6-9	Administração intramuscular – técnica em Z	194
TABELA 6-10	Risco estimado de infecção com VHB, VHC e HIV após exposição a material biológico	197
TABELA 6-11	Procedimento em caso de exposição acidental a material biológico	198
TABELA 7-1	Avaliação diferencial do desmaio e da anafilaxia	206
TABELA 7-2	Avaliação diferencial do ataque de pânico e da anafilaxia	207
TABELA 7-3	Abordagem ABCDE ao doente com suspeita de anafilaxia	210
TABELA 7-4	Exemplos de medicamentos sujeitos a monitorização adicional	215
TABELA 8-1	Tipos de responsabilidade relevantes na administração de vacinas e de medicamentos injetáveis	220
TABELA 8-2	Principais crimes com relevância na administração de vacinas e de medicamentos injetáveis	221

AGRADECIMENTOS

A concretização deste livro dependeu da união de esforços e vontades de muitas partes.

Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer a Ema Paulino e à Direção que preside, na atualmente designada Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas, por ter acarinhado o projeto e por nos facultar as condições para o executar. Foi inestimável o apoio do secretariado técnico ao longo de vários meses, em particular de Nuno Cardoso.

Aos autores e coautores, que, apesar de extremamente ocupados, aceitaram o convite para participar neste projeto. O seu saber e a sua experiência enriqueceram a obra que vos apresentamos.

À Farmácia Holon Alhandra, por ter disponibilizado as suas instalações para filmagens – algumas das figuras utilizadas neste livro tiveram ali origem. O profissionalismo e bom humor de João Menezes e de Pedro Nair tornaram divertidas estas (longas) horas de trabalho.

A Jorge Alves, pelas fotografias em estúdio.

A Madalena Plácido e a Sandro Galvão, por nos cederem graciosamente o seu tempo servindo de figurantes para imagens que integram este livro.

A Pedro Gonçalves, por todo o trabalho de desenho gráfico e paginação, e pela paciência para efetuar inúmeras revisões.

A Conceição Candeias e à sua equipa, pela cuidadosa revisão literária e pelos momentos de aprendizagem que nos proporcionou.

Por último, agradecemos a todos aqueles que, através do seu exemplo ou da sua crítica, nos estimulam a ir mais além.

GABRIELA MOURA PLÁCIDO
MARA PEREIRA GUERREIRO





PARTE UM
Fundamentos gerais

1

IMUNOLOGIA BÁSICA APLICADA ÀS VACINAS

JOÃO GONÇALVES

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- › Diferenciar imunidade passiva de imunidade ativa;
- › Explicar, de forma genérica, a natureza dos antígenos, o papel das células apresentadoras de antígenos e o respetivo reconhecimento na resposta imunitária;
- › Descrever sumariamente como se processa a captura dos antígenos e a ativação dos linfócitos T;
- › Compreender a importância da memória imunológica;
- › Reconhecer o impacto dos linfócitos T no desenvolvimento das vacinas;
- › Compreender a relação entre imunossenescência e vacinação;
- › Fundamentar as estratégias de reforço e vacinação.

1.1. IMUNIDADE ATIVA E IMUNIDADE PASSIVA

A imunologia é um tema complexo, cuja discussão detalhada ultrapassa o âmbito deste texto. Contudo, revisitar as funções básicas do sistema imunitário permite compreender melhor o modo como funcionam as vacinas e o significado das recomendações para a sua utilização. A descrição que se segue é por isso mesmo simplificada, e irá centrar-se, mais especificamente, sobre a imunidade resultante das vacinas.

A imunidade é a capacidade do corpo humano para tolerar a presença de um material biológico nativo do próprio corpo (*self* = «auto»), e eliminar materiais estranhos (*non-self* = «não auto»). É esta capacidade discriminatória que fornece proteção contra doenças infecciosas.

A **imunidade** a um agente microbiológico é geralmente indicada pela presença de anticorpos específicos para determinado agente patogénico.

O sistema imunitário é um sistema complexo de células que interagem entre si, tendo como objetivo principal identificar o *non-self*, ou seja os antígenos.

Os antígenos (como vírus e bactérias) podem ser vivos ou inativados.

Perante a exposição a um antígeno, o sistema imunitário desenvolve uma defesa específica, conhecida como **resposta imunitária**, cuja finalidade é facilitar a eliminação de agentes estranhos, mediante a produção de anticorpos (ou imunoglobulinas) pelos linfócitos B (imunidade humoral) e de células específicas, incluindo linfócitos T (imunidade mediada por células).

As respostas imunitárias mais eficazes são geralmente produzidas contra um antígeno vivo. No entanto, o antígeno pode estar desnaturado, ou inativado, e ser capaz de

produzir uma resposta imunitária. Algumas proteínas, como os antigénios de superfície do vírus da hepatite B, são facilmente reconhecidos pelo sistema imunológico. Outros produtos, como os polissacáridos (longas cadeias de moléculas de açúcar que constituem a parede celular de uma bactéria), são menos eficazes como antigénios, levando a uma resposta imunitária menos expressiva e, conseqüentemente, a uma menor proteção.

Existem duas formas básicas para a aquisição de imunidade: ativa e passiva.

Fala-se de **imunidade ativa** quando a proteção é produzida pelo próprio sistema imunitário da pessoa; e de **imunidade passiva** quando a proteção é conferida por anticorpos produzidos num determinado organismo (animal ou ser humano) e transferidos para o ser humano, normalmente por injeção.

Imunidade ativa

Imunidade ativa é a estimulação do sistema imunitário para produzir uma resposta específica humoral e celular contra um antigénio (Tabela 1-1). Este tipo de imunidade normalmente dura muitos anos, podendo mesmo persistir uma vida inteira. Esta persistência de proteção ao longo dos anos, após a infeção, é conhecida como **memória imunológica**.

Na sequência da exposição do sistema imunitário a um antigénio, determinadas células (linfócitos B e T de memória) continuam a circular no sangue, mantendo-se a residir na medula óssea por longos períodos.

Aquando de uma reexposição ao antigénio, as referidas células de memória começam a dividir-se e a produzir muito rapidamente anticorpos, para restabelecer a proteção.

Sem ser por exposição direta ao antigénio, a imunidade ativa pode adquirir-se por meio de outras estratégias, nomeadamente da **vacinação**.

As vacinas interagem com o sistema imunitário e frequentemente produzem uma resposta imune semelhante à infeção natural, porém sem sujeitar o hospedeiro à doença e às suas potenciais complicações. As vacinas permitem também produzir memória imunológica, semelhante à adquirida em virtude da doença natural.

A resposta imunitária à vacinação pode ser influenciada por vários fatores, como: presença de anticorpos maternos, natureza e dosagem do antigénio, via de administração e presença de um adjuvante para melhorar a imunogenicidade da vacina. Fatores como a idade, o estado nutricional, a genética e doenças coexistentes também podem afetar a resposta.

Imunidade passiva

A imunidade passiva (Tabela 1-1) fornece frequentemente uma proteção eficaz contra algumas infeções, porém essa proteção é temporária, ou seja diminui com o tempo. Os anticorpos irão degradar-se num período de semanas a meses, e o hospedeiro perde a sua proteção.

A forma mais comum de imunidade passiva é a que uma criança recebe de sua mãe. Os anticorpos são transferidos através da placenta durante o último ou dois últimos meses de gravidez. Como resultado, a criança terá os mesmos anticorpos que a mãe, que a irão proteger de certas doenças, pelo menos durante o primeiro ano de vida.

A proteção é melhor contra algumas doenças (como sarampo, rubéola, tétano) do que contra outras (como a poliomielite). Muitos tipos de produtos derivados do sangue contêm anticorpos. Alguns produtos (p. ex., glóbulos vermelhos reconstituídos) contêm uma quantidade relativamente pequena de anticorpos, outros contêm uma grande quantidade (p. ex., imunoglobulina intravenosa e produtos derivados do plasma).

TABELA 1-1 - DIFERENÇAS ENTRE IMUNIDADE ATIVA E IMUNIDADE PASSIVA

IMUNIDADE ATIVA	IMUNIDADE PASSIVA
<ul style="list-style-type: none">› Obtém-se pela produção de anticorpos após a exposição direta ao antigénio;› Confere proteção duradoura.	<ul style="list-style-type: none">› Obtém-se através da inoculação de anticorpos específicos contra antigénios, produzidos em outro organismo (animal ou ser humano);› Confere proteção temporária.

1.2. ELEMENTOS INTERVENIENTES NO PROCESSO DE IMUNIZAÇÃO

Antigénios

A exposição a diferentes antigénios é uma ameaça natural e permanente da nossa vida. Agentes potencialmente patogénicos, como vírus, bactérias, parasitas e fungos, ou outro tipo de agentes, por exemplo pólenes, pelos de animais ou ácaros, podem desencadear no organismo uma resposta de anticorpos induzida por antigénio.

Os alergénios ambientais, naturais ou produzidos industrialmente por partículas ultrafinas de carbono, podem causar alergias e asma.

De acordo com a sua natureza química, os antigénios podem ser classificados em cinco grupos:

- › Proteínas;
- › Glicoproteínas;
- › Carboidratos (polissacaridos);
- › Lípidos (lipoproteínas);
- › Ácidos nucleicos.

O Quadro 1-1 mostra os fatores determinantes da imunogenicidade de um antígeno.

QUADRO 1-1 · FATORES DETERMINANTES DA IMUNOGENICIDADE DE UM ANTIGÊNIO

- › As proteínas são mais imunogênicas do que os lípidos e os carboidratos.
- › O tamanho e a complexidade de um antígeno: mais epítopos para ligação de anticorpos.
- › Os antígenos agregados são mais imunogênicos que os antígenos solúveis.
- › Uma proteína estranha, para a qual não exista nenhuma estrutura autoantigênica semelhante, será reconhecida como invasora, induzindo uma forte resposta imune.

Células apresentadoras de antígenos (APC)

A administração de uma vacina na sua máxima atividade pode induzir uma resposta imune completa, ou seja, a ativação dos componentes da resposta inata e da imunidade adquirida (resposta humoral e celular).

As células apresentadoras de antígenos (APC) são células capazes de capturar e processar, em péptidos, antígenos presentes no hospedeiro, apresentando-os posteriormente na superfície externa da sua membrana, através de um complexo proteico chamado MHC.

Em cada processo vacinal, as APC estão na linha da frente, devendo constituir as células-alvo para os antígenos presentes na vacina.

As APC reconhecem diferentes antígenos, usando padrões de reconhecimento altamente conservados para os antígenos, a fim de ativar os linfócitos B e T.

As APC agem concertadamente, por ação de várias citocinas, em conjunto com fatores do complemento e anticorpos, e fazem a ponte entre a imunidade inata e adquirida, sendo esta regulada por componentes imunológicos inatos.

Citocinas são proteínas ou glicoproteínas extracelulares produzidas por células como monócitos, macrófagos, linfócitos ou outras não linfóides, e estão envolvidas na emissão de sinais entre as células durante a fase de ativação e fase efetora da imunidade, para mediar e regular a resposta inflamatória e imunitária.

Podem sistematizar-se em diferentes categorias: interferões (IFN), interleucinas (IL), fator estimulador de colônias (CSF), fator de necrose tumoral (TNFalfa e TNFbeta), e fator de transformação de crescimento (TGF b).

Todas as APC são produzidas por células estaminais hematopoiéticas na medula óssea. Os principais estimuladores de uma resposta específica para um antígeno (Ag) são três tipos de APC: monócitos/macrófagos, linfócitos B e as células dendríticas, que pertencem às células brancas do sangue (Tabela 1-2).

TABELA 1-2 · CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTIGÊNIO

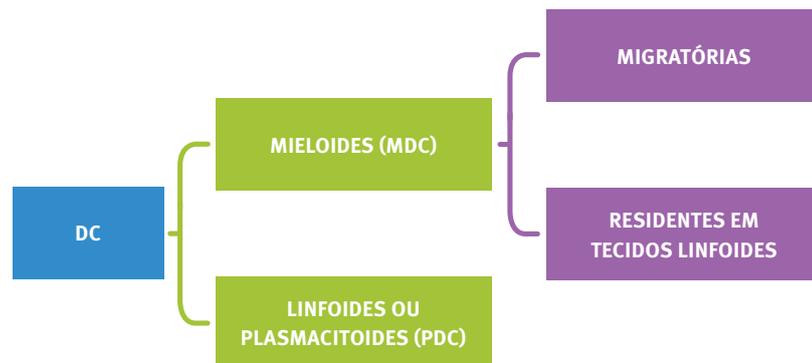
APC PROFISSIONAIS	APC NÃO PROFISSIONAIS
Células dendríticas	Monócitos/macrófagos; linfócitos B e T; granulócitos

Os **monócitos/macrófagos** possuem uma capacidade limitada para ativar os linfócitos T imaturos. A apresentação de antígenos pelos **linfócitos B** serve principalmente para a produção de anticorpos. Por isso, podemos considerar as **células dendríticas (DC)** como as células profissionais para apresentação de Ag aos linfócitos T.

Células dendríticas

Estas células são as principais guardiãs do sistema imunitário e possuem uma maquinaria molecular completa para capturar, processar e apresentar antígenos aos linfócitos T, para induzir uma resposta imunitária. Não é por isso surpreendente que as DC estejam no centro do desenvolvimento de vacinas desde há duas décadas. Dependendo da sua origem ontogenética, as DC dividem-se em linha mieloide (também chamada convencional ou clássica) e linfoide (não convencional), conforme esquematizado na Figura 1-1.

FIGURA 1-1 · TIPOS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS



As DC mieloides (MDC) são mais parecidas com os monócitos e podem ser divididas em vários subconjuntos: DC migratórias e DC residentes em tecidos linfoides. Os marcadores clássicos das MDC são CD11c⁺, CD11b⁺, CD1a⁺, e por vezes CD103⁺.

As DC linfoides chamam-se muitas vezes células dendríticas plasmocitoides (PDC), porque se assemelham a células plasmáticas e são ativadas por vírus. Estas células circulam na corrente sanguínea e caracterizam-se pela sua capacidade de produzir uma grande quantidade de citocinas, nomeadamente interferão tipo I (interferão alfa) e de Th1.

As DC estão presentes em todos os tecidos linfoides e não linfoides, incluindo o cérebro, sendo principalmente abundantes em tecidos externos e internos que estão em contacto com o ambiente: pele, pulmão e trato gastrointestinal. São essenciais para a imunotolerância e para a indução de uma resposta protetora através do complexo proteico MHC I e MHC II, em combinação com moléculas coestimuladoras (p. ex., B7), e citocinas inflamatórias e pró-inflamatórias. Quando ficam ativadas, podem migrar para tecidos linfoides secundários (nódulos linfáticos).

Estas DC imaturas, conhecidas como células-sentinela do sistema imunitário, estão sempre em movimento, a patrulhar o organismo, prontas para capturar antígenos em qualquer momento. Nesta fase, as proteínas MHC (HLA em humanos) ainda são pouco prevalentes na superfície celular. Também os sinais coestimuladores, que são necessários para completar a ativação de linfócitos T, estão ausentes.

Localizadas na epiderme, na derme, na mucosa e nos espaços intersticiais, as **células de Langerhans** (LC) são um subconjunto de DC da pele (consideradas DC periféricas), que capturam antígenos intradérmicos, desempenhando assim um papel-chave na primeira linha de defesa.

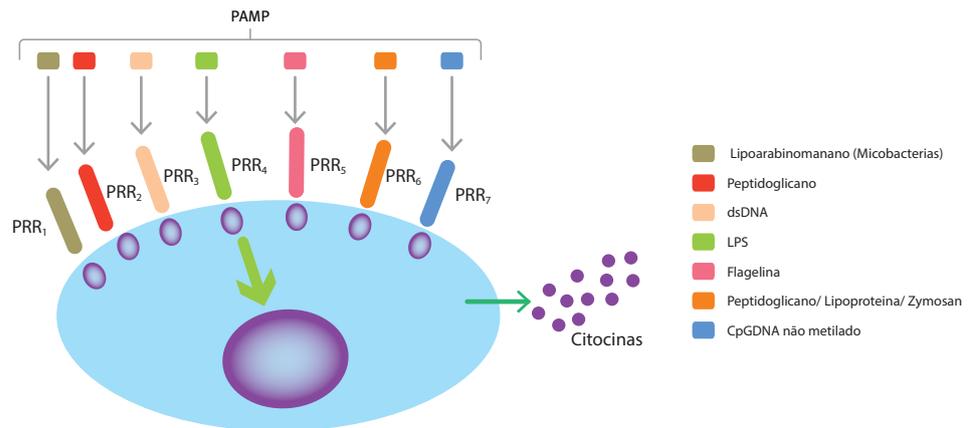
1.3. RECONHECIMENTO DOS MICRORGANISMOS

Um antígeno consegue ligar-se a um anticorpo através de epitopos de superfície. Estes, também designados determinantes antigénicos, são distintos, variando de acordo com as características moleculares específicas do antígeno. Dependendo da sua natureza e tamanho, um antígeno pode exibir diferentes epitopos na sua superfície, aos quais se podem ligar diferentes anticorpos.

O reconhecimento dos antígenos faz parte do sistema inato, e é controlado por dois elementos, ilustrados na Figura 1-2:

- › Recetores na superfície celular, intracelulares, e também secretados, conhecidos coletivamente como recetores de reconhecimento de padrão (PRR);
- › Padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMP).

FIGURA 1-2 · RECETORES DE RECONHECIMENTO DE PADRÃO E PADRÕES MOLECULARES ASSOCIADOS A AGENTES PATOGENICOS



Os PRR são proteínas distribuídas por todo o corpo, que identificam ou reconhecem diferentes estruturas moleculares antigênicas. Diferentes PRR reconhecem o mesmo padrão específico e conservado de estruturas moleculares (padrões moleculares associados a agentes patogênicos), precipitando assim a resposta imunológica inata e adquirida.

Os TLR (*Toll-like receptors*) são os sensores mais bem caracterizados, e constituem um grupo heterogêneo de PRR que reconhecem estruturas exógenas e endógenas dos PAMP, mas também padrões moleculares associados a danos endógenos (DAMP), que surgem a partir de células cancerígenas, células necróticas, lesão tecidual ou processos apoptóticos. Atualmente existem dez TLR em seres humanos, que podem ser encontrados na superfície celular em DC, macrófagos e monócitos, linfócitos T e B, e células NK. Os TLR são também expressos em células dos tecidos normais, tais como as células endoteliais, fibroblastos, células musculares, nos condrócitos da cartilagem, osteoblastos e osteoclastos. Esta ampla distribuição de TLR por diversas células, em diferentes tecidos e órgãos, sublinha a sua importância para a imunidade inata e as consequentes respostas inflamatórias para gerar imunidade adquirida.

Os TLR 1, 2, 4, 5, 6, e 10 são especializados no reconhecimento das bactérias patogênicas e de outras estruturas como lipoproteínas, glicolípidos e lipopolissacaridos, além de proteínas do invólucro viral. Estes receptores reconhecem também estruturas endógenas resultantes de danos tecidulares ou outros processos de degradação, como choques de calor. Por exemplo, o TLR1 reconhece lipoproteínas solúveis da *Neisseria meningitidis*. Também a título de exemplo, o TLR2 reconhece lipoproteínas e também glicolípidos

do *Mycoplasma*; atua juntamente com o TLR1, TLR6 ou TLR10 e é também especializado em detetar estruturas fúngicas. O TLR4 reconhece o lipopolissacárido bacteriano LPS; o TLR5 é o único recetor que reconhece somente proteínas, reconhecendo assim um amplo espectro de microrganismos. Os TLR 3, 7, 8, e 9 estão localizados nos endossomas e reconhecem exclusivamente os ácidos nucleicos de origem bacteriana, viral, ou DNA e RNA derivados do hospedeiro. A sua ativação induz IFN- γ .

As vacinas virais inativadas usam o TLR7, o que é claramente demonstrado com a vacina inativada do vírus *Influenza*. O ARN viral neste caso é detetado por TLR7 em células dendríticas plasmocitoides (pDC), e produz IFN- α em grande quantidade. É importante notar que o processo de inativação viral não influencia as propriedades de ligação ao TLR7. Este processo contrasta com a vacina recombinante do *Influenza*, composta só por proteínas, ou com vacinas em que os vírus são separados e destruídos por detergentes, com eliminação do ARN viral. Neste caso não acontece a ativação do TLR7.

O TLR9 é ativado por sequências citosina (C) e guanina (G) na estrutura do ADN. Numa vacina de ADN, este componente está presente na própria estrutura da vacina e pode ativar estes recetores. Mas este efeito adjuvante natural é muito fraco, provavelmente devido ao facto de o ADN da vacina ser de dupla cadeia, e não de cadeia simples. Algumas vacinas melhoram este fraco efeito adjuvante com ADN sintético de cadeia simples.

Além dos TLR existem outras classes de recetores de reconhecimento de padrão, química e estruturalmente diferentes dos TLR, os «recetores não TLR» (Tabela 1-3).

TABELA 1-3 · CLASSES E CARACTERÍSTICAS DE RECETORES NÃO TLR

RECETORES NÃO TLR	
NLR	Recetores com capacidade de reconhecimento de pequenas cadeias de ADN; estão envolvidos no controlo de infeções bacterianas e inflamação.
RLR	Recetores induzíveis pelo ácido retinóide; desempenham um papel fundamental na deteção do ARN viral.
CLR	Recetores de lectina do tipo C; detetam principalmente estruturas de manose e glucano, mas também proteínas e lipídios. Os CLR têm sido implicados especialmente na imunidade antifúngica.
Sensores de ADN	Estes sensores reconhecem ADN e estão presentes dentro da célula.

Muitas células do sistema imunitário, como as APC, tem recetores das lectinas ou tipo lectinas (LLR). Estes são LLR de reconhecimento de padrão, que executam as mesmas funções que os recetores *toll-like*. Por exemplo, os recetores LRR que fazem parte dos

macrófagos são os recetores da manose (MMR) e reconhecem resíduos de carboidratos, nomeadamente de monossacarídeos terminais de microrganismos e fungos.

Os recetores usam os PAMP para identificar os invasores por meio das suas estruturas moleculares específicas, e também para discriminar *self* de *non-self*. Por exemplo, os microrganismos de uma determinada classe compartilham a mesma PAMP.

Assim, a cascata de reconhecimento específico de um antigénio é iniciada pelo seu reconhecimento pelas APC através dos recetores de reconhecimento de padrão, que gera uma resposta imunitária dos linfócitos B e T. Estes recetores fazem parte do sistema imunitário inato, e a ligação com a imunidade adquirida depende da expansão clonal de linfócitos B e T. Há uma permanente comunicação cruzada entre a imunidade inata e a imunidade adquirida, com uma hierarquia clara.

Os PRR podem ser expressos na superfície da célula, localizados em endossomas ou no citoplasma. Este sistema garante que um microrganismo patogénico é detetado em paralelo por diferentes sensores. Se um sensor falhar, outro PRR está ativo para reconhecer esse mesmo antigénio. Este elevado nível de redundância pode explicar a razão pela qual cerca de 98% de todos os microrganismos patogénicos invasores do organismo podem ser detetados pelo sistema imunitário.

Os autoantigénios (proteínas *self* codificadas pelo próprio hospedeiro) são apresentados aos linfócitos T por células dendríticas (DC), e, na ausência de quaisquer moléculas coestimuladoras, resultam na apoptose destes linfócitos T. Normalmente tolerados pelo sistema imunitário, se o controlo imunológico falhar os autoantigénios podem tornar-se patogénicos.

1.4. CAPTURA DE ANTIGÉNIOS

Por células dendríticas

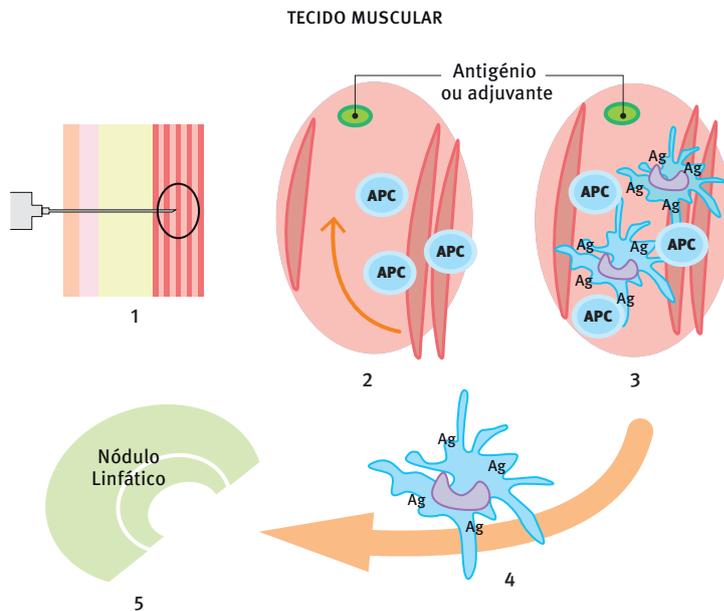
Se um microrganismo invadir com sucesso a epiderme, o seu alvo de ataque seguinte é a **derme**, onde se encontram as células dendríticas. Estas células são igualmente móveis, expressam elevadas quantidades de moléculas MCH II, e podem fazer apresentação cruzada de antigénios virais. Uma característica importante é a captura de antigénios e o seu processamento e migração para os nódulos linfáticos com a ativação de linfócitos T.

Em contraste com as células de Langerhans, que produzem uma pequena variedade de citocinas, as DC secretam uma grande quantidade de diferentes citocinas de estimulação: IL-1- α , IL-1- β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, TNF- α e TGF- β .

O padrão de produção de citocinas pró-inflamatórias e/ou inflamatórias indica a direção da resposta imune (direção TH1 ou TH2 ou TH17).

A Figura 1-3 ilustra o início da resposta imunogénica à vacinação.

FIGURA 1-3 · INÍCIO DA RESPOSTA IMUNOGÊNICA À VACINA



Depois da administração da vacina (1), os padrões associados ao antígeno da vacina estimulam as células dendríticas, os monócitos e os neutrófilos (2). Se os antígenos/adjuvantes estimularem suficientemente os sinais de perigo, estes irão ativar as células dendríticas e os monócitos (3), que irão modificar os receptores membranares e induzir a migração pelos vasos linfáticos (4) até aos nódulos linfáticos (5), onde a ativação dos linfócitos T e B irá acontecer.

Cada intervenção terapêutica na homeostasia imunitária deve ser cuidadosamente calculada.

Em geral, na sequência de uma infeção microbiana, seja causada por bactérias, vírus, fungos ou outros agentes patogénicos, surge um processo inflamatório. Contudo, existem outros indutores da inflamação, por exemplo trauma, toxinas ou linfócitos T reativos. A reação inflamatória visa impedir a infeção nos estádios iniciais, produzindo **citocinas pró-inflamatórias**, tais como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α . A IL-1 e TNF- α operam de uma forma sinérgica e regulam positivamente uma cascata de genes, resultando na produção de enzimas quimiotáticas. Estas enzimas atraem macrófagos, células NK ou neutrófilos para o local da infeção. Ao mesmo tempo, os vasos sanguíneos dilatam-se e tornam-se mais permeáveis.

As outras citocinas, como a IL-4, a TGF- β , e, especialmente, a IL-10, são **anti-inflamatórias**, ou seja, controlam e suprimem o processo de inflamação. A IL-10 desempenha um papel fundamental na supressão imunitária. É uma citocina crucial na monitorização imunopatológica depois das infeções e na regulação da inflamação. Vários linfócitos T, tais como Th1, Th2 e Th17, produzem IL-10, mas também eosinófilos e neutrófilos, células NK, DC e linfócitos B.

Esta variabilidade de células e redundância nas citocinas anti-inflamatórias dá origem a uma múltipla regulação imunitária a vários níveis, com o único objetivo de suprimir a resposta inflamatória desencadeada por IFN- γ , IL-2, TNF- α e/ou outras citocinas pró-inflamatórias.

Como o IFN- γ e o IL-2 são importantes para o estabelecimento de uma resposta celular, o impacto da IL-10 conduz a uma passagem da resposta Th1 para uma resposta principalmente Th2 (resposta humoral).

Quer a imunidade mediada por linfócitos T quer a maturação das DC são influenciadas por estas citocinas.

A IL-10 atua diretamente sobre as células APC para diminuir certas moléculas acessórias, tais como a B7, necessárias para a funcionalidade do MHC I e MHC II, e estimula a proliferação de linfócitos T CD4⁺, aumentando assim uma resposta humoral. Algumas bactérias, fungos, vírus ou parasitas induzem IL-10 através da ligação específica a receptores de reconhecimento de padrões (PRR) – daí o seu importante papel em algumas infeções intracelulares provocadas por diversos microrganismos. Por esta razão, a IL-10 pode ser também usada como biomarcador de infeções. A sua produção parece estar dependente da intensidade da estimulação dos PRR, que provoca a diminuição da produção de TNF- α e conseqüentemente a redução da resposta inflamatória. Por isso, a diminuição da IL-10 correlacionada com aumento de IFN- γ pode ser um biomarcador preditivo do sucesso da vacinação.

Neste caso, a escolha de um antígeno adequado da vacina irá influenciar a direção da resposta, no sentido de uma Th1 ou Th2 em direção a uma reatividade celular ou humoral. No entanto, alguns microrganismos, por exemplo a *Leishmania* spp., também são capazes de sobreviver e persistir utilizando a IL-10. O seu impacto como modulador imunitário também é expresso no contexto de alguns vírus, os quais expressam homólogos da IL-10, conseguindo assim manipular a resposta imunitária em seu favor.

Por células de Langerhans

Quase 2% de todas as células epidérmicas são LC. Nas camadas basal e suprabasal da **epiderme**, as células de Langerhans estão numa posição estratégica para capturar antígenos vacinais, processá-los, e migrar para os nódulos linfáticos. Todas as células de Langerhans produzem citocinas Th2 (p. ex., IL-4 e IL-10) em grande quantidade.

Após a identificação da presença de antígenos glicoproteicos, dois receptores diferentes na superfície das LC capturam as respetivas glicoproteínas por endocitose (pinocitose e fagocitose). Depois da captura e processamento do Ag, as DC migram para os órgãos linfáticos regionais. Durante este processo de maturação, as DC começam a expressar complexos proteicos MHC I e MHC II, a fim de apresentar os antígenos peptídicos e ativar os linfócitos T.

Mesmo as grandes moléculas, como os anticorpos, são capazes de atravessar a membrana basal que separa a epiderme da derme, o que as torna alvo de captura pelas LC. As LC são também células móveis, e capturam antígenos bacterianos, fúngicos e alérgenos, mas não antígenos virais. Uma vez absorvidas, as LC expõem os antígenos processados através de apresentação cruzada às células T CD8⁺, e induzem uma forte resposta imunitária celular.

Durante esta etapa de ativação, as LC produzem IL-15, mas também IL-6 e IL-8. Estas citocinas essenciais ajudam à maturação de linfócitos T citotóxicos (CTL). A apresentação cruzada expõe os antígenos aos linfócitos T CD8⁺ através de moléculas MHC I. Ao contrário da apresentação clássica, esta apresentação dos antígenos aos CTL é feita sem estes serem produzidos de forma endógena. A vacinação precisa deste processo para ser mais ativa.

Impacto dos recetores *toll-like* (TLR) no desenvolvimento de vacinas

Os TLR acima referidos fazem a ponte entre a imunidade inata e a adquirida. Além disso, o tipo de resposta imunitária, Th1 ou Th2, é desencadeado por estes recetores. Deste modo, os TLR são alvos terapêuticos que podem ser manipulados por agonistas e antagonistas.

Os agonistas que se ligam a alguns TLR estão a ser desenvolvidos como adjuvantes de vacinas. Um exemplo é o monofosforil-lípido A (MPL), que pode ser adjuvante em vacinas para a hepatite B. O MPL está estruturalmente relacionado com a LPS, podendo ser um ligando para o TLR4. Neste caso, está descrito que uma proteção total poderia ser alcançada após duas imunizações, em contraste com as três imunizações tradicionais com o adjuvante alumínio.

Outro exemplo diz respeito às vacinas com HBsAg, mas neste caso combinado com um oligonucleótido sintético CpG (CpG-ODN), que é um ligando para o TLR9. Teoricamente, existe o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes com CpG, porém esse risco foi considerado inexistente. A capacidade imunoestimulante do CpG-ODN foi descrita quando se descobriu que sequências repetidas de citosinas, seguidas por guaninas e com um fosfodiéster na cadeia central, estão amplamente distribuídas em microrganismos, mas são absolutamente raras em vertebrados. Quando estes ssCpG-ODNs não são metilados, podem ativar a resposta imune via TLR9 que são expressos apenas nos linfócitos B e em células dendríticas plasmocitoides.

Em contraste com a imunidade inata, que é baseada em recetores constantes e conservados, que estão codificados no genoma das linhas celulares germinais, a imunidade adquirida é caracterizada pela expansão clonal de linfócitos B e T. Estas células transportam recetores de antígenos, cuja especificidade e diversidade é dependente de rearran-

jos de genes. Após a captura de antígenos por DC imaturas, via TLR/PRR, estas migram dos tecidos, por via sanguínea ou linfática, para os nódulos linfáticos. Nestes órgãos, sofrem um processo de amadurecimento e apresentação dos antígenos aos receptores dos linfócitos T (TCR) *naive* através do complexo MHC.

1.5. ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS T

O linfócito T necessita de três sinais distintos para uma ativação completa. Adicionalmente à apresentação dos antígenos (sinal 1), as moléculas coestimuladoras (sinal 2) são essenciais para acionarem completamente o linfócito T, sendo, além disso, necessárias citocinas inflamatórias (sinal 3).

Sinais estimuladores

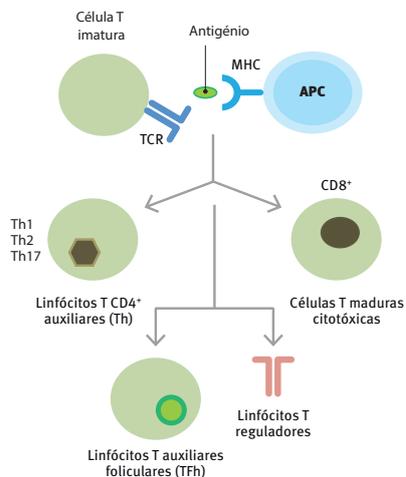
Uma ativação incompleta resulta em anergia, ou seja, uma inativação funcional, em que as células, apesar de vivas, estão num estado de tolerância. O **sinal coestimulador** mais importante dos linfócitos T é o CD28, permitindo a expansão das células e a sua diferenciação. O CD28 liga-se às moléculas B7 das células dendríticas. Ao mesmo tempo, as moléculas sinalizadoras adicionais são libertadas do interior dos linfócitos T, como o CD27 e CD40, que têm ligandos correspondentes nas células dendríticas. Nesta altura, os linfócitos T e as DC interagem intensamente. As DC secretam citocinas específicas pró-inflamatórias (sinal 3) que ativam os linfócitos T (IL-1 α , IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-27, IL-33, IFN- γ e TNF- α). Esta resposta imunitária é muito rápida, sendo chamada resposta tipo 1.

Famílias de linfócitos

Depois de a ativação estar completa, os linfócitos T diferenciam-se em várias células efetoras (Figura 1-4):

- › Linfócitos T CD4⁺ auxiliares (Th), com os tradicionais subconjuntos Th1, Th2 e Th17 (que produz IL-17);
- › Linfócitos T auxiliares foliculares (TFh), especializados na regulação da resposta dos linfócitos B;
- › Linfócitos T reguladores (Treg, anteriormente conhecidos como células T supressoras);
- › Linfócitos T CD8⁺ ou células citotóxicas (CTL).

FIGURA 1-4 · DIFERENCIAÇÃO DE LINFÓCITOS T EM VÁRIAS CÉLULAS EFETORAS, APÓS ATIVAÇÃO COMPLETA



Linfócitos T CD4⁺ auxiliares (Th), com os tradicionais subconjuntos Th1, Th2 e Th17 (que produz IL-17)

Linfócitos T auxiliares foliculares (TFh) especializados na regulação da resposta dos linfócitos B

Linfócitos T reguladores (Treg, anteriormente conhecidas como células T supressoras)

Linfócitos T CD8⁺ ou células citotóxicas (CTL)

Todas estas células T migram dos nódulos linfáticos para o local da infecção.

As células T expressam receptores de migração, permitindo a infiltração em tecidos periféricos. A característica comum dos linfócitos T é o receptor das células T (TCR).

As células T CD4⁺ Th1 produzem citocinas, como a IL-2, IL-12, e IFN- γ , e suportam a imunidade celular que é efetuada por macrófagos e linfócitos T CD8⁺ citotóxicos (CTL). Estas células matam as células infectadas mediante a secreção de granzima B e perforina, juntamente com IFN- γ e TNF- α .

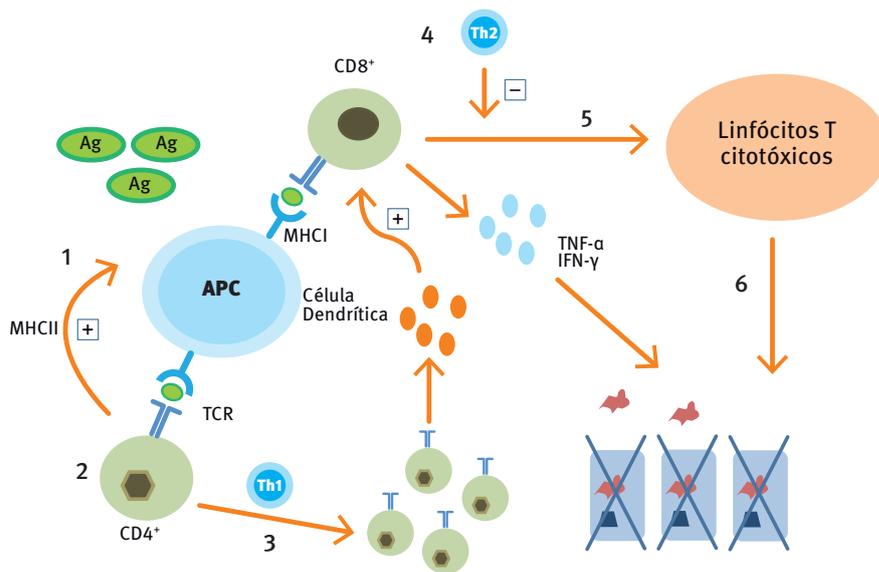
As células T CD4⁺ Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que estimulam os linfócitos B, resultando numa ativação da imunidade humoral.

O desenvolvimento de um estado celular imaturo até amadurecimento celular em linfócitos T efetores demora cerca de 3-5 dias.

Os linfócitos B são outro tipo de APC que reconhece e processa os antígenos, apresentando-os aos linfócitos T CD4⁺ foliculares (TFh) complexados com moléculas MHC II. Os linfócitos TFh migram para os folículos de linfócitos B dos nódulos linfáticos, e através do TCR reconhecem o complexo MHCII-antígeno e ativam os linfócitos B para a produção de anticorpos.

O ciclo está fechado. As células apresentadoras de antígeno estão amplamente distribuídas pelo corpo, sendo capazes de reconhecer sinais de perigo através da ligação dos antígenos aos TLR/PRR. Na sequência desta ativação, são expressos até 150 genes nas APC, de modo a induzir uma resposta inflamatória. Os antígenos das vacinas imitam os sinais de perigo e provocam o mesmo processo de ativação imunológico de um microrganismo patogénico.

FIGURA 1-5 - DESENVOLVIMENTO DAS RESPOSTAS DOS LINFÓCITOS



Os antígenos são fagocitados pelas células dendríticas, processados em pequenos péptidos e apresentados à superfície da célula pelo MHC I e/ou MHC II (1). Os linfócitos T CD4⁺ com especificidade para o MHC/péptido são ativados (2), e diferenciam-se em células efetoras que produzem citocinas das Th1 ou Th2 (3). As células Th1 apoiam a diferenciação das células T CD8⁺, e são inibidas pelas citocinas das Th2 (4). As células T CD8⁺ reconhecem os complexos MHC I/péptido (5), e diferenciam-se linfócitos T citotóxicos (6) capazes de matar as células infectadas ou os agentes patogênicos.

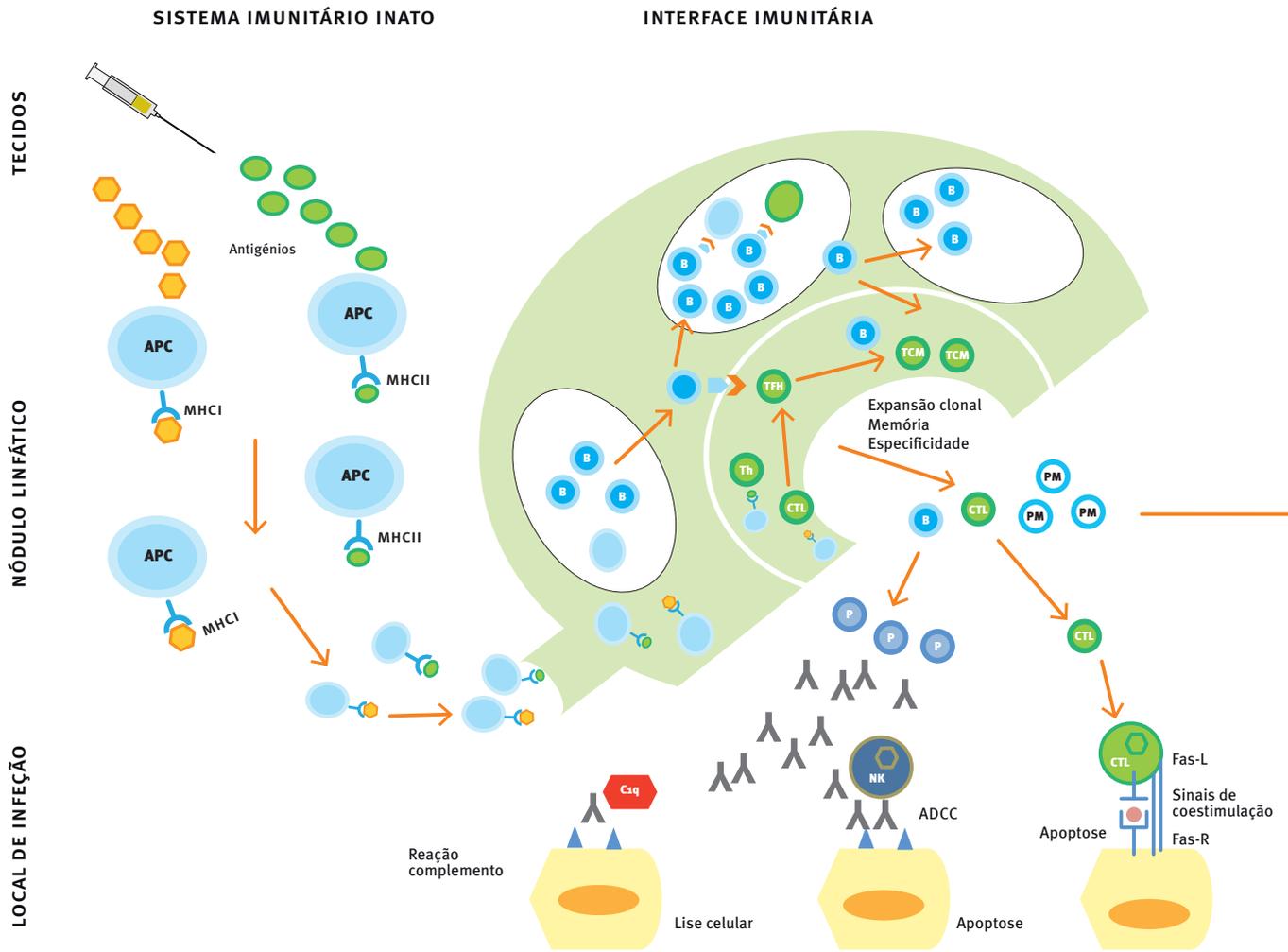
Uma vez ativados, os linfócitos T citotóxicos CD8⁺ (CTL) têm um grande repertório de mecanismos efetores para destruir as células-alvo:

- › Proteínas citotóxicas, por exemplo a perforina, a granzima A e a granzima B (19). Neste processo, é essencial o contacto direto célula a célula pelo recetor de células T (TCR) e MHC I;
- › Os CTL ligam-se diretamente à proteína Fas (CD95L) pelo recetor da Fas na célula-alvo. Esta ligação ativa a cascata de caspases, levando à apoptose (3).

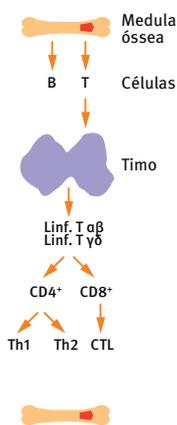
Os CTL segregam grande quantidade de TNF- α e IFN- γ . O TNF- α liga-se ao seu recetor na célula-alvo, induzindo a apoptose, enquanto o IFN- γ aumenta a expressão de MHC I e liga Fas, resultando assim na apoptose das células-alvo.

A Figura 1-6 ilustra a interação entre a imunidade inata e a imunidade adquirida após a vacinação.

FIGURA 1-6 - INTERAÇÃO ENTRE IMUNIDADE INATA E IMUNIDADE ADQUIRIDA APÓS A VACINAÇÃO



SISTEMA IMUNITÁRIO ADQUIRIDO



Todos os linfócitos (células B, plasmócitos, células T ou células *natural killer* (NK)) são originárias de células linfoides progenitoras comuns, que se desenvolvem a partir de uma célula hematopoiética no interior da medula óssea.

Linfócitos T: as células T migram para o córtex do timo, onde podem sofrer maturação num ambiente livre de antígenos. Existem vários tipos de linfócitos T com MHC específico ($\alpha\beta$ e $\gamma\delta$ Treg), prontos a migrar para tecidos linfoides periféricos.

Linfócitos B: a linfopoiese ocorre exclusivamente na medula óssea. As células B deixam a medula óssea e migram para tecidos linfoides periféricos.

Os nódulos linfáticos (LN) são a interface entre a imunidade inata e a imunidade adquirida. Após a injeção intramuscular, por exemplo, os antígenos da vacina são capturados por células apresentadoras dos antígenos (APC) e transportados para os nódulos linfáticos, onde são apresentados aos linfócitos B e T através do MCH II/ I.

Os antígenos também podem entrar no nódulo linfático sem as APC, sendo capturados por macrófagos residuais para apresentação.

O desenvolvimento de células B no nódulo linfático é regulado por células T auxiliares foliculares (TFH), que reconhecem os antígenos processados pelos macrófagos.

Esta interação de células T-B via CD27/CD70 provoca uma rápida expansão clonal e diferenciação dos linfócitos B em células plasmáticas de curta duração e produção de IgM. A seguir à expansão e mudança da classe das imunoglobulinas IgA, IgE, e IgG, os linfócitos B memória começam a ser formados no centro germinativo. As células plasmáticas de curta duração que secretam anticorpos são formadas na parte mais externa do nódulo linfático.

As células TFH estimulam a maturação da afinidade dos linfócitos B. Uma parte destas células B fica em memória, outra entra na circulação sanguínea e uma outra não deixa o tecido linfático, sendo submetida a uma nova etapa de afinidade-maturação. Esta reação constante pode produzir continuamente uma memória estável de longa duração dos linfócitos B.

Depois de nova apresentação dos antígenos, as células B memória são reativadas com uma rápida proliferação de células plasmáticas secretoras de anticorpos, juntamente com nova formação de células B memória.

Os plasmócitos memória sobrevivem na medula óssea, fornecendo continuamente anticorpos séricos para o corpo.

A característica mais importante da imunidade adquirida é a expansão clonal, a memória imunológica e a especificidade do antígeno.

Depois da educação dos linfócitos B e T, estas células saem do nódulo linfático e migram para o local da infeção.

Os linfócitos T citotóxicos (CTL) matam as células-alvo por contacto direto célula-célula e libertação de proteínas citolíticas. Os anticorpos ligam-se a antígenos de superfície celular, levando a citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC) através das células NK, ou lise celular mediada por complemento (CDC) através da ativação da fração C1q.

1.6. MEMÓRIA IMUNOLÓGICA

A base conceptual de uma vacinação assenta no facto de existirem células responsáveis pela manutenção da memória imunológica: os linfócitos B e T de memória.

A memória imunológica depende das células do sistema imunitário adquirido (linfócitos B e T), do tipo de doença, do estado imunitário do indivíduo, da idade e do tipo de vacina utilizado.

Em geral, uma infeção natural pode conduzir a uma imunidade que dura uma vida inteira. Os linfócitos T memória podem ser detetados até aos 75 anos de idade.

Linfócitos T memória

No final da resposta imunitária, a maioria das **células T CD4⁺** sofrem apoptose. Apenas uma pequena quantidade de linfócitos T CD4⁺ memória efetora sobrevive e continua a produzir citocinas para suportar as atividades imunitárias em curso.

Estas células podem ser distinguidas por um padrão diversificado de citocinas, como a IL-2, IFN- γ e TNF- α , resultando em diferentes níveis de proteção. As células T CD4⁺ de memória mantêm a sua capacidade de migrar através dos tecidos periféricos, como a camada dérmica da pele.

A maioria das **células T CD8⁺** efetoras sofre morte celular por apoptose e desaparece imediatamente da circulação depois da eliminação dos microrganismos patogénicos. Apenas uma pequena população de linfócitos T CD8⁺ (memória) permanece em circulação (até 5%), permitindo que, em face de uma reinfeção com um antígeno semelhante ou uma vacina com o mesmo tipo de antígeno, haja uma rápida resposta de defesa. A manutenção destes linfócitos T memória é independente do antígeno, mas depende principalmente da IL-15 e da IL-7 (também conhecida como citocina quina sobrevivência das células T). Uma outra diferença dos linfócitos T memória em relação às células T efetoras é o aumento da capacidade de proliferação e longevidade. Neste contexto, inclui-se o aumento da expressão de moléculas inibidoras, tais como a proteína de morte celular programada (PD-1), e a perda de funções efetoras, como a ausência de produção de granzimas, IFN- γ , ou IL-12.

Linfócitos B memória.

O aumento da produção de anticorpos específicos em resposta a um antígeno significa que a vacina tem um elevado grau de proteção e duração.

A imunogenicidade da vacina é apenas uma indicação de uma possível proteção. Alguns indivíduos com anticorpos resultantes da vacinação podem não estar protegidos. Por último, mas não menos importante, alguns agentes patogénicos induzem uma resposta imunitária primária, mas, após a eliminação do agente agressor, a memória

imunológica não se estabelece e o corpo não está protegido contra uma reinfecção com o mesmo agente patogénico. É o caso, por exemplo, do vírus sincicial respiratório (RSV), que causa doença respiratória em recém-nascidos, e morbidade em crianças e adultos.

Tal como os linfócitos T, também os linfócitos B podem formar células memória a seguir ao contacto primário com o antigénio, e são capazes de persistir sem um novo contacto com o antigénio.

Existem dois subtipos de linfócitos B memória: as células B memória e células B plasmáticas de memória. Os linfócitos B de memória residem nos órgãos linfoides secundários; as células plasmáticas de memória estão na medula óssea, fornecendo continuamente anticorpos séricos ao corpo. A maior sobrevivência de células B plasmáticas de memória verificada no homem foi de cerca de dez décadas, e medida em pessoas nascidas até 1915. Sobreviventes da pandemia do vírus *Influenza* H1N1 de 1918 foram incluídos num estudo, e a resposta dos anticorpos foi testada para a hemaglutinina (HA) recombinante de 1918. Todos os sobreviventes possuem anticorpos de neutralização para este vírus pandémico H1N1, que também reage de forma cruzada com um HA geneticamente similar da infeção com o vírus *Influenza* de 1930.

As células B imaturas diferenciam-se em células B competentes nos órgãos linfoides secundários.

Após a vacinação, desenvolvem-se linfócitos B nos nódulos linfáticos, que são regulados pelos linfócitos TFh. Esta interação dos linfócitos B e T provoca uma rápida expansão clonal e diferenciação das células B de vida curta em células B plasmáticas com elevada produção de IgM (primeira imunoglobulina a ser produzida). Depois da expansão dos linfócitos B e mudança de classe de imunoglobulina para IgA, IgE ou IgG, o centro germinal (GC) no nódulo linfático começa o processo crucial de geração de células B de memória.

Neste processo, os linfócitos B são ajudados pelos linfócitos TFh, que induzem maturação da afinidade dos anticorpos (aumento da afinidade dos anticorpos para os antigénios), gerando linfócitos B memória antigénio-específicos.

Este processo é contínuo, podendo durar até 8 meses após a vacinação – e continuamente produzir linfócitos B estáveis de longa vida. Quando encontram novamente o antigénio, os linfócitos B memória são reativados pelos linfócitos TFh e induzem uma rápida proliferação de linfócitos B plasmócitos com produção de anticorpos de elevada afinidade. Ao contrário dos linfócitos T, em que a IL-7 induz a sobrevivência das células, não existe o mesmo tipo de citocina para as células B.

1.7. IMPACTO DOS LINFÓCITOS T NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

Uma vacina ideal deve induzir uma completa resposta imunitária humoral e celular.

A resposta dos linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ é influenciada por diversos fatores, como a natureza do agente patogénico, o tecido da infeção ou o facto de ser uma infeção aguda ou crónica. As vacinas indutoras de uma forte resposta dos linfócitos T CD8⁺ devem abordar estas questões-chave, que são fundamentais para a duração da resposta.

As vacinas vivas atenuadas, os vetores replicativos e as vacinas de ADN são capazes de estimular as células T CD8⁺, ao contrário das vacinas inativadas ou recombinantes proteicas. As vacinas que estimulam os linfócitos T CD8⁺ devem ser feitas com epitopos conservados de apresentação celular. Os epitopos são péptidos imunodominantes, e a sua ligação aos alelos de MHC é o requisito essencial para a apresentação dos epitopos a células T específicas. O comprimento dos péptidos que se ligam ao MHC I difere dos que interagem com o MHC II, ou seja, entre 8 e 11 aminoácidos para MHC I, e entre 13 e 25 aminoácidos para MHC II. Apesar de muitos esforços, não existe à data qualquer ensaio clínico bem-sucedido com uma vacina à base de proteínas para ativação de linfócitos T CD8⁺.

1.8. IMUNOSSENSÊNCIA E VACINAÇÃO

A eficácia reduzida das vacinas nos idosos (> 65 anos) é geralmente atribuída à imunossenescência. Alterações imunológicas associadas à idade podem ocorrer no sistema imunitário inato e adquirido, e afetar não apenas os linfócitos, mas também as células mieloides devido às alterações nas citocinas pró-inflamatórias. Consequentemente, os adultos mais velhos são mais suscetíveis a doenças infecciosas.

Há também uma inter-relação entre a desnutrição, senescência prematura das células T e suscetibilidade às infeções:

- › A fome crónica pode modular o sistema imunitário através da diminuição de atividade dos linfócitos T. Quando acontece no início da vida, tem um impacto significativo no timo, o que é uma fase muito crucial, tendo efeitos a longo prazo sobre o desenvolvimento dos linfócitos T;
- › O zinco é essencial para o sistema imunológico, e uma deficiência deste mineral pode resultar na atrofia do timo;
- › A desnutrição é uma razão importante para a perda de eficácia das vacinas orais em países pobres.

Começando na puberdade, e motivado pelo aumento de hormonas sexuais, o timo vai involuindo. As células epiteliais do timo (nicho de desenvolvimento de linfócitos) são substituídas principalmente por células de gordura. O tamanho e função do timo diminuem, e a formação de linfócitos T competentes é mais reduzida. O epitélio do timo encolhe para 10% do tamanho inicial até à idade de 70 anos. Ocorre também uma perda de citocinas cruciais para timopoiese, produzidas por estas células epiteliais, tais como IL-1, IL-3, IL-6, IL-7. A imunidade dos linfócitos T *naive* diminui com a idade, juntamente com a capacidade de resposta a novos antigénios durante a vida do idoso. Esta diminuição de atividade imunológica está em contraste com a persistência de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ de memória gerados em criança. Aliás, as células de memória podem aumentar de número ao longo da idade. No entanto, esta expansão é associada a uma perda do repertório dos TCR. Outra desvantagem é a do encurtamento dos telómeros das células T CD8⁺ senescentes. Tal encurtamento afeta não apenas o potencial de crescimento das células, mas também as funções efetoras antivirais, tais como a produção de IFN- γ ou a atividade CTL. Por outro lado, as células T mais velhas perdem moléculas coestimuladoras importantes, como a CD28 e a CD27. Assim, as mudanças relacionadas com a idade na vida dos linfócitos T apresentam alterações quantitativas e qualitativas, e levam a uma resposta imunitária reduzida.

O número de linfócitos B humanos na periferia (sangue, baço, nódulos linfáticos) declina moderadamente com o envelhecimento. No entanto, o repertório periférico de linfócitos B em idosos é menos diversificado e está correlacionado com o estado de saúde. Os linfócitos B no indivíduo mais velho têm menor capacidade de produzir anticorpos de elevada atividade e são menos eficientes na resposta à imunidade inata.

Há também uma alteração das células de Langerhans, com a idade, resultando numa redução da imunovigilância. Ao longo do tempo, as LC perdem a capacidade de estimular os linfócitos T, o que irá afetar a resposta às vacinas. As células dendríticas plasmocitoides demonstram uma reduzida capacidade de apresentação de antigénios aos linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ com falta de indução de citotoxicidade das CTL. Além disso, com o aumento da idade as células dendríticas plasmocitoides secretam menos quantidade de IFN- γ , resultando numa perda de atividade antiviral.

Por outro lado, a reatividade das células dendríticas para autoantigénios está aumentada, podendo causar autoimunidade. Recentemente, demonstrou-se não só a expressão reduzida de alguns TLR em DC, como, especialmente, que as anomalias nas vias de sinalização dos TLR se correlacionam com uma reduzida resposta às vacinas.

No contexto do **idoso**, o desenvolvimento de vacinas deve ter em conta os fatores acima descritos. Assim, deve ser considerado o aumento da dose de antigénio, novas estratégias de adjuvantes, intervalos de administração encurtados, vacinas veiculadas por vetores recombinantes, mudança na via de administração, ou o rejuvenescimento do timo por hormonas de crescimento e citocinas.

As melhores estratégias para o idoso devem apostar em vacinas conjugadas com antígenos multivalentes, devendo estas ser dadas antes da idade avançada, para estimular uma memória imunológica muito forte. Um regime *prime-boost* com vacinações repetidas de reforço na idade adulta é uma excelente alternativa. Esta educação do sistema imunitário numa idade precoce é uma base sólida para um reconhecimento imunológico na idade avançada.

1.9. ESTRATÉGIAS DE REFORÇO E VACINAÇÃO

No início deste capítulo foi referida uma variedade de diferentes antígenos: glicoproteínas, lipoproteínas, carboidratos, glicolípidos e ácidos nucleicos. A natureza química diversa dos antígenos leva a que a resposta imune a esses antígenos também seja diferente.

Os diferentes tipos de vacinas correspondem à natureza do agente patogénico, como vírus vivos atenuados/vacinas bacterianas, vírus inativado/vacinas bacterianas, vacinas conjugadas de polissacarídeos, vacinas de proteínas recombinantes, e vacinas de ADN/ARN.

A natureza química e estrutural de um antígeno (quanto mais complexo, mais imunogénico), o seu tamanho (quanto maior for a molécula, mais imunogénica) e a sua forma física (antígenos agregados são mais imunogénicos do que os solúveis) determinam o tipo de resposta imunitária. A exposição de proteínas e ácidos nucleicos aos PPR/TLR nos linfócitos T leva a uma resposta imunitária adquirida. O desenvolvimento de uma resposta de memória de longo prazo é crítico para a efetividade da vacina.

Antígenos lipídicos

Os polissacarídeos bacterianos (*S. pneumoniae*, *S. typhi*, *H. influenzae*) e lípidos ativam o sistema imunológico inato sem envolvimento dos linfócitos T CD4⁺. Os antígenos lipídicos são reconhecidos por moléculas CD1 nas células de Langerhans por um processo independente do MHC. Esta apresentação é feita às células iNKT, que são um subconjunto de células *natural killer* (NK).

Antígenos polissacarídeos

Foram descritas duas classes de polissacarídeos que podem atuar como antígenos de ativação dos linfócitos B independentes do timo. Esta ativação independente das células T CD4⁺ leva à produção direta de anticorpos. Os lipopolissacarídeos também provocam uma resposta timo-independente através da ligação ao TLR4. No entanto, a resposta dos linfócitos B é de curta duração, e os linfócitos B memória não são produzidos (só são gerados com uma ativação dependente dos linfócitos T), pelo que uma revacinação não vai aumentar a resposta de anticorpos. Além disso, uma revacinação com polissacarídeo

puro pode conduzir a um estado de tolerância imunológica ou hiporreatividade, causado por apoptose dos linfócitos B de memória. As vacinas conjugadas, ou seja, o acoplamento dos carboidratos a proteínas transportadoras, foram desenvolvidas para recém-nascidos e bebês (porque estes são incapazes de fazer anticorpos para antígenos polissacarídeos, devido à imaturidade dos seus receptores de células B (BCR)), mas também são capazes de induzir uma resposta completa de linfócitos T e B em adultos e idosos, com melhores resultados do que a imunização com polissacarídeo puro.

Prime-boost

Esta estratégia é tradicionalmente uma revacinação dada pelo reforço do antígeno homólogo.

As estratégias heterogêneas de *prime-boost* envolvem duas plataformas vetoriais diferentes para o mesmo antígeno, e têm sido estudadas em ensaios clínicos para infecções crônicas, como HIV, malária e tuberculose. Os mecanismos subjacentes à vacinação *prime-boost* permanecem pouco claros. Mais concretos são os resultados do aumento do número de linfócitos T CD8⁺ e linfócitos B, com uma maior capacidade lítica e uma capacidade ampliada dos anticorpos para reconhecerem antígenos específicos, respectivamente (115).

Estes resultados refletem os conceitos de imunidade inata, em que os antígenos apresentados pelas diferentes plataformas de vacinas podem ligar-se aos diferentes TLR, ampliando a resposta dos linfócitos B e T. Além disso, o uso de plasmídeo de ADN como vacinação *prime* fornece ao sistema imunitário as proteínas na sua forma mais correta. Estas proteínas codificadas no plasmídeo de ADN codificam os epitopos dominantes e subdominantes, levando a uma resposta mais ampla da resposta humoral e inata. Em contraste com esta estratégia, as vacinas com proteínas recombinantes apresentam apenas os epitopos imunodominantes, resultando somente numa resposta humoral.

O problema das vacinas de ADN é a baixa imunogenicidade. O ADN puro não estimula fortemente o sistema imunitário, e deve ser completado com um adjuvante potente. A desvantagem de qualquer vetor viral como *prime* é o desenvolvimento de uma resposta humoral contra o vetor.

Administrações repetidas de uma vacina de vetor viral induzem automaticamente anticorpos neutralizantes, que reduzem drasticamente a eficácia desta vacina. Um dos vetores virais mais utilizados é o adenovírus do serotipo 5 (Ad5). A soroprevalência é muito elevada, e a imunidade preexistente também reduz a eficácia deste vetor. Para contornar esta desvantagem, outros adenovírus humanos com diferentes serotipos (como Ad26 e Ad35) estão sob investigação. Eles diferem, nomeadamente, no perfil da resposta inata e no potencial imunogénico. Para resumir esta estratégia vacinal, a *prime-boost* provoca uma resposta imunitária superior e completa em comparação com o ADN ou com vacinas de proteínas ou vetores virais isoladas.

Bibliografia

- Ablasser, A., Bauernfeind, F., Hartmann, G., Latz, E., Fitzgerald, K. A., & Hornung, V. (2009). RIG-I-dependent sensing of poly(dA:dT) through the induction of an RNA polymerase III-transcribed RNA intermediate. *Nature Immunology*, *10*, 1065-72.
- Agrawal, A., Sridharan, A., Prakash, S., & Agrawal, H. (2012). Dendritic cells and aging: Consequences for autoimmunity. *Expert Review of Clinical Immunology*, *8*(1), 73-80.
- Agrawal, A., Tay, J., Ton, S., Agrawal, S., & Gupta, S. (2009). Increased reactivity of dendritic cells from aged subjects to self-antigen, the human DNA. *The Journal of Immunology*, *182*(2), 1138-45.
- Akira, S. (2011). Innate immunity and adjuvants. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *366*, 2748-55.
- Allan, R. S., Smith, C. M., Belz, G. T., van Lint, A. L., Wakim, L. M., Heath, W. R., & Carbone, F. R. (2003). Epidermal viral immunity induced by CD8alpha + dendritic cells but not by Langerhans cells. *Science*, *301*(5641), 1925-8.
- Andersen, M. H., Schrama, D., Thor Straten, P., & Becker, J. C. (2006). Cytotoxic T cells. *Journal of Investigative Dermatology*, *126*(1), 32-41.
- Appay, V., Fastenackels, S., Katlama, C., Ait-Mohand, H., Schneider, L., Guihot, A., ... Sauce, D. (2011). Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients. *AIDS*, *25*(15), 1813-22.
- Bauer, S., Kirschning, C. J., Häcker, H., Redecke, V., Hausmann, S., Akira, S., ... Lipford, G. B. (2001). Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(16), 9237-42.
- Benias, P. C., Gopal, K., Bodenheimer Jr., H., & Theise, N. D. (2012). Hepatic expression of toll-like receptors 3, 4, and 9 in primary biliary cirrhosis and chronic hepatitis C. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *36*(5), 448-54.
- Bevan, M. J. (1976). Cross-priming for a secondary cytotoxic response to minor H antigens with H-2 congenic cells which do not cross-react in the cytotoxic assay. *The Journal of Experimental Medicine*, *143*(5), 1283-8.
- Boivin, N., Menasria, R., Piret, J., & Boivin, G. (2012). Modulation of TLR9 response in a mouse model of herpes simplex virus encephalitis. *Antiviral Research*, *96*(3), 414-21.
- Brooks, D. G., McGavern, D. B., & Oldstone, M. B. (2006). Reprogramming of antiviral T cells prevents inactivation and restores T cell activity during persistent viral infection. *The Journal of Clinical Investigation*, *116*(6), 1675-85.
- Brynjolfsson, S. F., Henneken, M., Bjarnarson, S. P., Mori, E., Del Giudice, G., & Jonsdottir, I. (2012). Hyporesponsiveness following booster immunization with bacterial polysaccharides is caused by apoptosis of memory B cells. *The Journal of Infectious Diseases*, *205*(3), 422-30.
- Butte, M. J., Lee, S. J., Jesneck, J., Keir, M. E., Haining, W. N., & Sharpe, A. H. (2012). CD28 costimulation regulates genome-wide effects on alternative splicing. *PLoS One*, *7*(6), e40032.
- Chen, C. J., Sung, W. W., Su, T. C., Chen, M. K., Wu, P. R., Yeh, K. T., ... Lee, H. (2013). High expression of interleukin 10 might predict poor prognosis in early stage oral squamous cell carcinoma patients. *Clinica Chimica Acta*, *415*, 25-30.
- Cho, R. H., Sieburg, H. B., & Muller-Sieburg, C. E. (2008). A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood*, *111*(12), 5553-61.

- Chopin, M., Allan, R. S., & Belz, G. T. (2012). Transcriptional regulation of dendritic cell diversity. *Frontiers of Immunology*, 3(26).
- Cicin-Sain, L., Smyk-Pearson, S., Currier, N., Byrd, L., Koudelka, C., Robinson, T., ... Nikolich-Zugich, J. (2010). Loss of naive T cells and repertoire constriction predict poor response to vaccination in old primates. *The Journal of Immunology*, 184(12), 6739-45.
- Cridland, J. A., Curley, E. Z., Wykes, M. N., Schroder, K., Sweet, M. J., Roberts, T. L., ... Stacey, K. J. (2012). The mammalian PYHIN gene family: Phylogeny, evolution and expression. *BMC Evolutionary Biology*, 12(140).
- Cyktor, J. C., & Turner, J. (2011). Interleukin-10 and immunity against prokaryotic and eukaryotic intracellular pathogens. *Infection and Immunity*, 79(8), 2964-73.
- De Saint-Vis, B., Fugier-Vivier I., Massacrier C., Gaillard C., Vanbervliet B., Ait-Yahia S., ... Caux C. (1998). The cytokine profile expressed by human dendritic cells is dependent on cell subtype and mode of activation. *The Journal of Immunology*, 160(4), 1666-76.
- Deenick, E. K., & Ma, C. S. (2011). The regulation and role of T follicular helper cells in immunity. *Immunology*, 134(4), 361-7.
- Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-8.
- Ding, Q., Yeung, M., Camirand, G., Zeng, Q., Akiba, H., Yagita, H., ... Rothstein, D. M. (2011). Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induced through TIM-1 ligation to promote tolerance in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(9), 3645-56.
- Dogan, I., Bertocci, B., Vilmont, V., Delbos, F., Mégret, J., Storck, S., ... Weill, J. C. (2009). Multiple layers of B cell memory with different effector functions. *Nature Immunology*, 10(12), 1292-9.
- Dolganiuc, A., Kodys, K., Kopasz, A., Marshall, C., Do, T., Romics, L. Jr., ... Szabo, G. (2003). Hepatitis C virus core and nonstructural protein 3 proteins induce pro- and anti-inflammatory cytokines and inhibit dendritic cell differentiation. *The Journal of Immunology*, 170(11), 5615-24.
- Effros, R. B., Dagarag, M., Spaulding, C., & Man, J. (2005). The role of CD8⁺ T-cell replicative senescence in human aging. *Immunological Reviews*, 205, 147-57.
- Flacher, V., Tripp, C. H., Stoitzner, P., Haid, B., Ebner, S., Del Frari, B., ... Romani, N. (2010). Epidermal Langerhans cells rapidly capture and present antigens from C-type lectin-targeting antibodies deposited in the dermis. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(3), 755-762.
- Fortis, A., Garcia-Macedo, R., Maldonado-Bernal, C., Alarcon-Aguilar, F., & Cruz, M. (2012). The role of innate immunity in obesity. *Salud Pública de México*, 54(2), 171-7.
- Frasca, D., Diaz, A., Romero, M., Landin, A. M., & Blomberg, B. B. (2011). Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Research Reviews*, 10(3), 330-5.
- Freigang, S., Egger, D., Bienz, K., Hengartner, H., & Zinkernagel, R. M. (2003). Endogenous neosynthesis vs. cross-presentation of viral antigens for cytotoxic T cell priming. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(23), 13477-82.
- Geeraedts, F., Goutagny, N., Hornung, V., Severa, M., de Haan, A., Pool, J., ... Huckriede, A. (2008). Superior immunogenicity of inactivated whole virus H5N1 influenza vaccine is primarily controlled by toll-like receptor signalling. *PLoS Pathogens*, 4(8), e1000138.
- Gibson, K. L., Wu, Y. C., Barnett, Y., Duggan, O., Vaughan, R., Kondeatis, E., ... Dunn-Walters, D. K. (2009). B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Ageing Cell*, 8(1), 18-25.
- Graham, B. S. (2011). Biological challenges and technological opportunities for respiratory syncytial virus vaccine development. *Immunological Reviews*, 239(1), 149-66.

- Hao, N. B., Lü, M. H., Fan, Y. H., Cao, Y. L., Zhang, Z. R., & Yang, S. M. (2012). Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, ID 948098.
- Hart, D. N., & McKenzie, J. L. (1990). Interstitial dendritic cells. *International Reviews of Immunology*, 6(2-3), 127-38.
- Hashimoto, C., Hudson, K. L., & Anderson, K. V. (1988). The toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell*, 52(2), 269-79.
- Henkart, P. A. (1997). CTL effector functions. *Seminars in Immunology*, 9(2), 85-6.
- Jahrsdorfer, B., & Weiner, G. J. (2008). CpG oligodeoxynucleotides as immunotherapy in cancer. *Update on Cancer Therapeutics*, 3(1), 27-32.
- Janeway Jr., C. A. (1989). Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 54PT 1(9), 1-13.
- Johnson, P. L., Kochin, B. F., McAfee, M. S., Stromnes, I. M., Regoes, R. R., Ahmed, R., ... Antia, R. (2011). Vaccination alters the balance between protective immunity, exhaustion, escape, and death in chronic infections. *Journal of Virology*, 85(11), 5565-70.
- Jones, K. D., Berkley, J. A., & Warner, J. O. (2010). Perinatal nutrition and immunity to infection. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(4p1), 564-76.
- Juno, J. A., Keynan, Y., & Fowke, K. R. (2012). Invariant NKT cells: regulation and function during viral infection. *PLoS Pathogens*, 8(8), e1002838.
- Kaech, S. M., & Cui, W. (2012). Transcriptional control of effector and memory CD8(+) T cell differentiation. *Nature Reviews Immunology*, 12(11), 749-61.
- Kedzierska, K., Valkenburg, S. A., Doherty, P. C., Davenport, M. P., & Venturi, V. (2012). Use it or lose it establishment and persistence of T cell memory. *Frontiers in Immunology*, 3, 357.
- Khan, J. M., Kumar, G., & Ranganathan, S. (2012). In silico prediction of immunogenic T cell epitopes for HLA-DQ8. *Immunome Research*, 8(1), 14.
- Khazen, W., M'bika, J. P., Tomkiewicz, C., Benelli, C., Chany, C., Achour, A., & Forest, C. (2005). Expression of macrophage-selective markers in human and rodent adipocytes. *FEBS Letters*, 579(25), 5631-4.
- Koyama, S., Aoshi, T., Tanimoto, T., Kumagai, Y., Kobiyama, K., Tougan, T., ... Ishii, K. J. (2010). Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Science Translational Medicine*, 2(25), 25ra24.
- Kratky, W., Reis e Sousa, C., Oxenius, A., & Sporri, R. (2011). Direct activation of antigen-presenting cells is required for CD8⁺ T-cell priming and tumor vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(42), 17414-19.
- Krieg, A. M., Yi, A. K., Matson, S., Waldschmidt, T. J., Bishop, G. A., Teasdale, R., ... Klinman, D. M. (1995). CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature*, 374(6522), 546-9.
- Krishnaswamy, J. K., Chu, T., & Eisenbarth, S. C. (2013). Beyond pattern recognition: NOD-like receptors in dendritic cells. *Trends in Immunology*, 34(5), 224-33.
- Kushwah, R., & Hu, J. (2011). Complexity of dendritic cell subsets and their function in the host immune system. *Immunology*, 133(4), 409-19.
- Lau, L. L., Jamieson, B. D., Somasundaram, T., & Ahmed, R. (1994). Cytotoxic T-cell memory without antigen. *Nature*, 369(6482), 648-52.
- Lee, S. J., Lee, E. J., Kim, S. K., Jeong, P., Cho, Y. H., Yun, S. J., ... Moon, S. K. (2012). Identification of Pro-inflammatory cytokines associated with muscle invasive bladder cancer; the roles of IL-5, IL-20, and IL-28A. *PLoS One*, 7(9), e40267.

- Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J. M., & Hoffmann, J. A. (1996). The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*, *86*(6), 973-83.
- Linton, P. J., & Dorshkind, K. (2004). Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nature Immunology*, *5*(2), 133-9.
- Litjens, N. H., Huisman, M., Hijdra, D., Lambrecht, B. M., Stittelaar, K. J., & Betjes, M. G. (2008). IL-2 producing memory CD4⁺ T lymphocytes are closely associated with the generation of IgG-secreting plasma cells. *The Journal of Immunology*, *181*(5), 3665-73.
- Mackay, L. K., Stock, A. T., Ma, J. Z., Jones, C. M., Kent, S. J., Mueller, S. N., ... Gebhardt, T. (2012). Long-lived epithelial immunity by tissue-resident memory T (Trm) cells in the absence of persisting local antigen presentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(18), 7037-42.
- Mahipal, A., Terai, M., Berd, D., Chervoneva, I., Patel, K., Mastrangelo, M. J., & Sato, T. (2011). Tumor-derived interleukin-10 as a prognostic factor in stage III patients undergoing adjuvant treatment with an autologous melanoma cell vaccine. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *60*(7), 1039-45.
- Maruyama, M., Lam, K. P., & Rajewsky, K. (2000). Memory B-cell persistence is independent of persisting immunizing antigen. *Nature*, *407*(6804), 636-42.
- Mast, T. C., Kierstead, L., Gupta, S. B., Nikas, A. A., Kallas, E. G., Novitsky, V., ... Shiver, J. W. (2010). International epidemiology of human pre-existing adenovirus (Ad) type-5, type-6, type-26 and type-36 neutralizing antibodies: Correlates of high Ad5 titers and implications for potential HIV vaccine trials. *Vaccine*, *28*(4), 950-7.
- Maynard, C. L., & Weaver, C. T. (2008). Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation. *Immunological Reviews*, *226*(1), 219-33.
- McElhaney, J. E., & Effros, R. B. (2009). Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Current Opinion in Immunology*, *21*(4), 418-24.
- McHeyzer-Williams, M., Okitsu, S., Wang, N., & McHeyzer-Williams, L. (2012). Molecular programming of B cell memory. *Nature Reviews Immunology*, *12*(1), 24-34.
- McKenna, R. W., Washington, L. T., Aquino, D. B., Picker, L. J., & Kroft, S. H. (2001). Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. *Blood*, *98*(8), 2498-507.
- Medzhitov, R. (2001). Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, *1*(2), 135-45.
- Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., & Janeway Jr., C. A. (1997). A human homologue of the *Drosophila* toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, *388*(6640), 394-7.
- Messaoudi, I., Lemaoult, J., Guevara-Patino, J. A., Metzner, B. M., Nikolich-Zugich, J. (2004). Age-related CD8 T cell clonal expansions constrict CD8 T cell repertoire and have the potential to impair immune defense. *The Journal of Experimental Medicine*, *200*(10), 1347-58.
- Meylan, E., Tschopp, J., & Karin, M. (2006). Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature*, *442*(7098), 39-44.
- Miles, D. J., Van der Sande, M., Jeffries, D., Kaye, S., Ismaili, J., Ojuola, O., ... Marchant, A. (2007). Cytomegalovirus infection in Gambian infants leads to profound CD8 T-cell differentiation. *Journal of Virology*, *81*(11), 5766-76.
- Moore, K. W., Vieira, P., Fiorentino, D. F., Trounstein, M. L., Khan, T. A., & Mosmann, T. R. (1990). Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science*, *248*(4960), 1230-4.

- Nagata, S. (1996). Fas-mediated apoptosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 406, 119-24.
- Netea, M. G., Suttmuller, R., Hermann, C., Van der Graaf, C. A., Van der Meer, J. W., Van Krieken, J. H., ... Kullberg, B. J. (2004). Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, 172(6), 3712-18.
- Ng, C. S., Kato, H., & Fujita, T. (2012). Recognition of viruses in the cytoplasm by RLRs and other helicases-how conformational changes, mitochondrial dynamics and ubiquitination control innate immune responses. *International Immunology*, 24(12), 739-49.
- Ngom, P. T., Solon, J., Moore, S. E., Morgan, G., Prentice, A. M., & Aspinall, R. (2011). Thymic function and T cell parameters in a natural human experimental model of seasonal infectious diseases and nutritional burden. *Journal of Biomedical Science*, 18(41).
- O'Brien, K. L., Hochman, M., & Goldblatt, D. (2007). Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: Is hyporesponsiveness an issue? *The Lancet. Infectious Diseases*, 7(9), 597-606.
- O'Hara, G. A., Duncan, C. J., Ewer, K. J., Collins, K. A., Elias, S. C., Halstead, F. D., ... Hill, A. V. (2012). Clinical assessment of a recombinant simian adenovirus ChAd63: A potent new vaccine vector. *The Journal of Infectious Diseases*, 205(5), 772-81.
- O'Neill, L. A., Bryant, C. E., & Doyle, S. L. (2009). Therapeutic targeting of toll-like receptors for infectious and inflammatory diseases and cancer. *Pharmacological Reviews*, 61(2), 177-97.
- Ochoa, M. T., Loncaric, A., Krutzik, S. R., Becker, T. C., & Modlin, R. L. (2008). "Dermal dendritic cells" comprise two distinct populations: CD1⁺ dendritic cells and CD209⁺ macrophages. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(9), 2225-31.
- Oh, S., Perera, L. P., Burke, D. S., Waldmann, T. A., & Berzofsky, J. A. (2004). IL-15/IL-15 Ralpha-mediated avidity maturation of memory CD8⁺ T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(42), 15154-9.
- Ohto, U., Fukase, K., Miyake, K., & Satow, Y. (2007). Crystal structures of human MD-2 and its complex with antiendotoxic lipid IVa. *Science*, 316(5831), 1632-4.
- Okada, R., Kondo, T., Matsuki, F., Takata, H., Takiguchi, M. (2008). Phenotypic classification of human CD4⁺ T cell subsets and their differentiation. *International Immunology*, 20(9), 1189-99.
- Opal, S. M., DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-72.
- Ouchi, T., Kubo, A., Yokouchi, M., Adachi, T., Kobayashi T., Kitashima, D. Y., ... Nagao K. (2011). Langerhans cell antigen capture through tight junctions confers preemptive immunity in experimental staphylococcal scalded skin syndrome. *The Journal of Experimental Medicine*, 208(13), 2607-13.
- Ouyang, W., Kolls, J. K., & Zheng, Y. (2008). The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, 28(4), 454-67.
- Palm, N. W., & Medzhitov, R. (2009). Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunological Reviews*, 227(1), 221-33.
- Pang, W. W., Price, E. A., Sahoo, D., Beerman, I., Maloney, W. J., Rossi, D. J., ... Weissman, I. L. (2011). Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(50), 20012-17.
- Paradiso, P. R. (2012). Pneumococcal conjugate vaccine for adults: A new paradigm. *Clinical Infectious Diseases*, 55(2), 259-64.

- Pena-Cruz, V., Ito, S., Dascher, C. C., Brenner, M. B., & Sugita, M. (2003). Epidermal Langerhans cells efficiently mediate CD1a-dependent presentation of microbial lipid antigens to T cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 121(3), 517-21.
- Plum, J., De Smedt, M., Leclercq, G., Verhasselt, B., & Vandekerckhove, B. (1996). Interleukin-7 is a critical growth factor in early human T-cell development. *Blood*, 88(11), 4239-45.
- Posnett, D. N., Sinha, R., Kabak, S., Russo, C. (1994). Clonal populations of T cells in normal elderly humans: the T cell equivalent to "benign monoclonal gammopathy". *The Journal of Experimental Medicine*, 179(2), 609-18.
- Qian, F., Wang, X., Zhang, L., Lin, A., Zhao, H., Fikrig, E., & Montgomery, R. R. (2011). Impaired interferon signaling in dendritic cells from older donors infected in vitro with West Nile virus. *The Journal of Infectious Diseases*, 203(10), 1415-24.
- Reks-Ngarm, S., Pitisuttithum, P., Nitayaphan, S., Kaewkungwal, J., Chiu, J., Paris, R., ... Kim, JH. (2009). Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *The New England Journal of Medicine*, 361(23), 2209-20.
- Rossi, D. J., Bryder, D., Zahn, J. M., Ahlenius, H., Sonu, R., Wagers, A. J., & Weissman, I. L. (2005). Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(26), 9194-9.
- Rossi, M. I., Yokota, T., Medina, K. L., Garrett, K. P., Comp, P. C., Schipul, A. H. Jr., & Kincade, P. W. (2003). B lymphopoiesis is active throughout human life, but there are developmental age related changes. *Blood*, 101(2), 576-84.
- Rudolph, M., Hebel, K., Miyamura, Y., Mavarakis, E., & Brunner-Weinzierl, M. C. (2011). Blockade of CTLA-4 decreases the generation of multifunctional memory CD4⁺ T cells in vivo. *The Journal of Immunology*, 186(10), 5580-9.
- Sakaguchi, S. (2000). Regulatory T cells key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell*, 101(5), 455-8.
- Sallusto, F., Langenkamp, A., Geginat, J., & Lanzavecchia, A. (2000). Functional subsets of memory T cells identified by CCR7 expression. *Current topics in Microbiology and Immunology*, 251, 167-71.
- Simpson, J. G., Gray, E. S., & Beck, J. S. (1975) Age involution in the normal human adult thymus. *Clinical and Experimental Immunology*, 19(2), 261-5.
- Snyder, C. M., Allan, J. E., Bonnett, E. L., Doom, C. M., & Hill, A. B. (2010). Cross-presentation of a spread- defective MCMV is sufficient to prime the majority of virus specific CD8⁺ T cells. *PLoS One*, 5(3), e9681.
- Sridharan, A., Esposito, M., Kaushal, K., Tay, J., Osann, K., Agrawal, S., ... Agrawal, A. (2011). Age-associated impaired plasmacytoid dendritic cell functions lead to decreased CD4 and CD8 T cell immunity. *Age (Dordr.)*, 33(3), 363-76.
- Sunderkotter, C., Kalden, H., & Luger, T. A. (1997). Aging and the skin immune system. *Archives of Dermatology*, 133(10), 1256-62.
- Takeda, K., & Akira, S. (2005). Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology* 17(1), 1-14.
- Taub, D. D., & Longo, D. L. (2005). Insights into thymic aging and regeneration. *Immunological Reviews*, 205, 72-93.
- Torti, N., & Oxenius, A. (2012). T cell memory in the context of persistent herpes viral infections. *Viruses*, 4(7), 1116-43.
- Ueno, H., Schmitt, N., Klechevsky, E., Pedroza-Gonzalez, A., Matsui, T., Zurawski, G., ... Palucka, K. (2010). Harnessing human dendritic cell subsets for medicine. *Immunological Reviews*, 234(1), 199-212.

- Verma, S., Kumar, R., Katara, G. K., Singh, L. C., Negi, N. S., Ramesh, V., & Salotra, P. (2010). Quantification of parasite load in clinical samples of leishmaniasis patients IL-10 level correlates with parasite load in visceral leishmaniasis. *PLoS One*, *5*(4), e10107.
- Vremec, D., O'Keefe, M., Hochrein, H., Fuchsberger, M., Caminschi, I., Lahoud, M., & Shortman, K. (2007). Production of interferons by dendritic cells, plasmacytoid cells, natural killer cells, and interferon-producing killer dendritic cells. *Blood*, *109*(3), 1165-73.
- Walsh, E. E. (2011). Respiratory syncytial virus infection in adults. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, *32*(4), 423-32.
- Williams, M. A., Tyznik, A. J., & Bevan, M. J. (2006). Interleukin-2 signals during priming are required for secondary expansion of CD8⁺ memory T cells. *Nature*, *441*(7095), 890-3.
- Wong, K. L., Tai, J. J., Wong, W. C., Han, H., Sem, X., Yeap, W. H., ... Wong, S. C. (2011). Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood*, *118*(5), e16-e31.
- Xu, Y. P., Qi, R. Q., Chen, W., Shi, Y., Cui, Z. Z., Gao, X. H., ... Mi, Q. S. (2012). Aging affects epidermal Langerhans cell development and function and alters their miRNA gene expression profile. *Aging (Albany NY)*, *4*(11), 742-54.
- Yu, X., Tsibane, T., McGraw, P. A., House, F. S., Keefer, C. J., Hicar, M. D., ... Crowe, J. E. Jr. (1918). Neutralizing antibodies derived from the B cells of Influenza pandemic survivors. *Nature*, *455*(7212), 532-6.
- Zhu, W., Meng, L., Jiang, C., Xu, J., Wang, B., Han, Y., & Lu, S. (2012). Overexpression of toll-like receptor 3 in spleen is associated with experimental arthritis in rats. *Scandinavian Journal of Immunology*, *76*(3), 263-70.
- Ziegler-Heitbrock, L., Ancuta, P., Crowe, S., Dalod, M., Grau, V., Hart, D. N., ... Lutz, M. B. (2010). Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, *116*(16), e74-e80.
- Zinkernagel, R. M. (2003). On natural and artificial vaccinations. *Annual Review of Immunology*, *21*(1), 515-46.

2

ASPETOS GERAIS DA VACINAÇÃO

MARA PEREIRA GUERREIRO

HÉLDER MOTA FILIPE

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- › Explicar o conceito de imunidade de grupo;
- › Descrever, de forma genérica, o processo de fabrico das vacinas;
- › Dar exemplos de constituintes das vacinas e discutir o seu papel e eventuais riscos associados;
- › Classificar as vacinas segundo aspetos vários relacionados com o antigénio;
- › Descrever vias de administração de vacinas disponíveis em farmácia comunitária;
- › Enunciar regras gerais relativamente aos intervalos de administração das vacinas;
- › Ilustrar interações entre vacinas e outros medicamentos;
- › Sistematizar as reações adversas a vacinas;
- › Discutir contraindicações verdadeiras e falsas das vacinas, bem como precauções na sua administração.

2.1. OBJETIVOS DA VACINAÇÃO

Uma vacina é uma preparação antigénica, cuja administração visa produzir no indivíduo vacinado proteção contra um ou mais agentes infetantes.

Uma característica determinante das vacinas é serem «imunogénicas», ou seja, desencadarem uma reação imunitária humoral e celular no vacinado sem provocarem doença.

Aos termos «imunização» e «vacinação» são atribuídos significados diferentes, embora estes sejam usados frequentemente como sinónimos (Quadro 2-1).

QUADRO 2-1 · IMUNIZAÇÃO VERSUS VACINAÇÃO¹

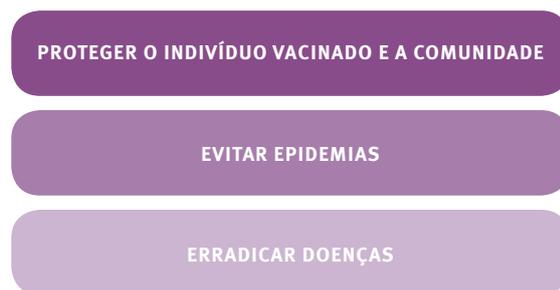
IMUNIZAÇÃO	VACINAÇÃO
<ul style="list-style-type: none">› Desenvolvimento de imunidade a uma determinada doença, através de níveis protetores de anticorpos;› Pode ser conseguida através da infeção natural, da administração de imunoglobulinas ou da administração de uma vacina.	<ul style="list-style-type: none">› Refere-se especificamente à administração de uma vacina;› Não confere necessariamente imunidade, uma vez que a eficácia e efetividade das vacinas não é geralmente de 100%.

¹ Vide, por exemplo, Royal Pharmaceutical Society (2011).

Importa também diferenciar a imunização ativa da passiva. A primeira é a resposta específica do sistema imunitário a antígenos, por contacto direto com o agente infetante ou através da vacinação. A imunização passiva, também conhecida como seroproteção, é obtida através de anticorpos exógenos, para prevenir ou atenuar uma determinada infeção (p. ex., imunoglobulina humana contra a hepatite B). Apresenta a vantagem de ter efeito mais rápido, mas é menos eficaz e confere uma proteção menos durável que a imunização ativa.

A Figura 2-1 resume os objetivos da vacinação.

FIGURA 2-1 · OBJETIVOS DA VACINAÇÃO



Primeiramente, as vacinas visam proteger os indivíduos vacinados de doenças infecciosas. Além desta proteção direta, conferem também proteção indireta aos indivíduos não imunes, pela presença e proximidade de indivíduos imunes pela vacinação. Assim, as vacinas **protegem** não só os **indivíduos vacinados**, mas também a própria **comunidade**. Este fenómeno designa-se «imunidade de grupo» (Quadro 2-2). O efeito das vacinas na redução da incidência de doenças numa comunidade combina então estes dois mecanismos: proteção indireta dos não vacinados e proteção direta dos vacinados.

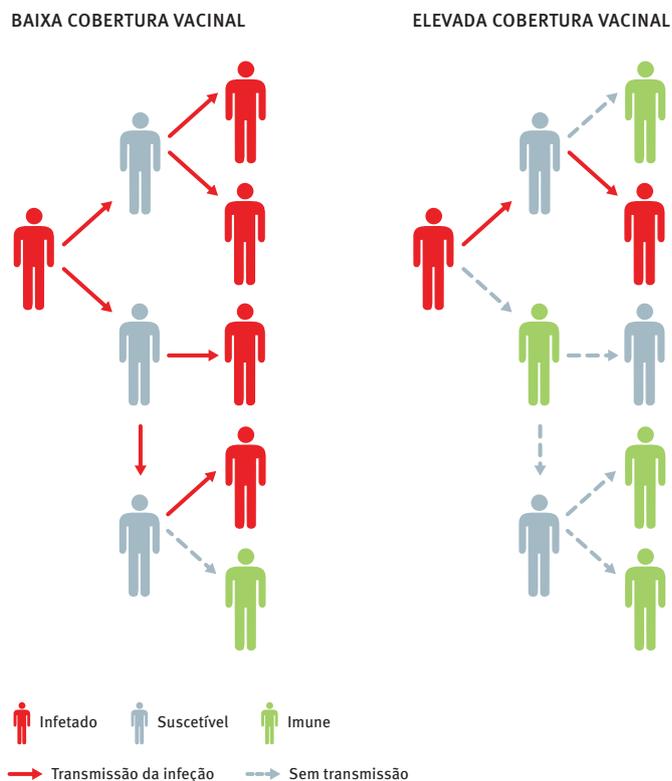
QUADRO 2-2 · DEFINIÇÃO DE «IMUNIDADE DE GRUPO»

Proteção de indivíduos não vacinados, numa comunidade, por beneficiarem da imunidade de indivíduos vacinados, que reduzem a transmissão da infeção.

A imunidade de grupo encontra-se representada na Figura 2-2. Este esquema tem a vantagem de ilustrar a redução do número de indivíduos infetados quando a cobertura vacinal atinge o limiar da imunidade de grupo, isto é, a proporção de indivíduos imunes

a partir da qual a incidência da doença declina numa população. Contudo, a figura assenta em algumas simplificações, nomeadamente a de considerar que todos os indivíduos transmitem a infeção de forma semelhante e que estes estão ou completamente imunes ou completamente suscetíveis. Conforme se ilustra no Capítulo 1, as respostas imunitárias são altamente complexas, envolvendo mecanismos celulares e humorais, bem como vários tipos de células e mediadores químicos, e podem variar para diferentes infeções, entre os diversos indivíduos, e ao longo do tempo num mesmo indivíduo. Desta forma, uma vacina pode conferir imunidade parcial ou total contra a infeção, contra a doença ou contra a sua transmissão, e estes vários tipos de proteção podem ser reforçados ou atenuados ao longo do tempo, consoante a infeção em causa e a respetiva vacina. Por exemplo, a vacina contra o sarampo confere imunidade similar contra a infeção e a doença, enquanto a vacina contra o rotavírus parece conferir maior proteção contra a doença (em relação à imunidade contra a infeção).

FIGURA 2-2 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA IMUNIDADE DE GRUPO



Pelo exposto, infere-se que o termo «eficácia» de uma vacina pode ter várias acepções, sumariadas na Tabela 2-1. Esta reflexão é importante para evitar a conceptualização da eficácia das vacinas como um fenómeno do tipo «tudo ou nada».

TABELA 2-1 · DEFINIÇÃO DE «EFICÁCIA DAS VACINAS»²

MEDIDA	DEFINIÇÃO
Eficácia da vacina	› Percentagem de redução na incidência de uma doença em indivíduos vacinados, quando comparada com não vacinados (indivíduos-controlo, igualmente expostos).
Eficácia protetora quanto à suscetibilidade à infeção	› Proporção de vacinados que se tornam não suscetíveis à infeção.
Eficácia protetora em relação à transmissão	› Proporção de vacinados que não propagam a doença, apesar de se tornarem infetados.

Ao conferir proteção contra a infeção, e não apenas contra a doença, a vacinação é crucial para **evitar epidemias**, pois limita a rapidez com que uma infeção se transmite, e para **erradicar doenças**. Note-se que se a vacinação protegesse apenas contra a doença, sem afetar a suscetibilidade à infeção ou a sua transmissão, ela não contribuiria para a erradicação de doenças infecciosas. Efetivamente, a vacinação em larga escala permitiu já a erradicação da varíola e a redução do número de casos de poliomielite, a nível mundial, em mais de 99% entre 1988 e 2014. A erradicação da poliomielite já está confirmada em quatro regiões da Organização Mundial da Saúde (OMS): Américas, Pacífico Oeste, Europa e Sudeste Asiático. A OMS refere que nenhuma outra medida, à exceção do fornecimento de água potável às populações, contribuiu tão decisivamente para a melhoria da saúde pública como as vacinas.

Na base do êxito da vacinação, está, conforme já foi referido, uma cobertura vacinal que atinja o limiar da imunidade de grupo. Têm sido calculadas estimativas teóricas deste parâmetro para diferentes infeções. Se a cobertura vacinal for insuficiente, a imunidade de grupo fica comprometida, aumentando a rapidez de propagação da infeção e

² Com base em Fine & Mulholland (2012).

a probabilidade de epidemias. Assim, para atingir os objetivos da vacinação, é necessário obter uma cobertura vacinal elevada. Nas últimas décadas, a adesão à vacinação tem sido ameaçada por especulações sobre a sua segurança. Um exemplo, explanado na Figura 2-3, é a alegada relação entre o autismo e a vacina contra o sarampo, a parotidite epidémica e a rubéola (VASPR).

FIGURA 2-3 · CRONOLOGIA DE UMA CELEUMA: A RELAÇÃO ENTRE A VASPR E O AUTISMO³

1998

Publicado na conceituada revista *The Lancet* um artigo da autoria de Andrew Wakefield e colegas, descrevendo os casos de 12 crianças britânicas com doença intestinal e autismo. Na interpretação destes casos, era sugerida uma relação com a VASPR, que tinha sido administrada a todas as crianças. Embora as fragilidades do estudo fossem apontadas desde logo, o artigo recebeu significativa atenção mediática e gerou um movimento antivacinação, não apenas no Reino Unido mas internacionalmente. Estudos epidemiológicos realizados na década seguinte não encontraram qualquer relação entre a VASPR e o autismo.

2004

A investigação do jornalista britânico Brian Deer revelou que Wakefield tinha falsificado dados clínicos e apontou falta de ética no tratamento das crianças e conflitos de interesse deste médico e investigador. Ainda em 2004, a maioria dos 12 coautores de Wakefield retratou-se pela interpretação avançada no artigo.

2010

Em fevereiro, os editores da *The Lancet* retratam-se do artigo nos anais da revista. Em maio, na sequência de um dos inquéritos mais longos da sua história, o organismo regulador da profissão médica no Reino Unido (General Medical Council) considera provada a acusação de má prática grave contra Wakefield e aplica-lhe a pena de expulsão.

Esta celeuma, pese embora tendo na sua base uma fraude, teve implicações significativas para a cobertura vacinal. Em 2003/04, a taxa de vacinação contra o sarampo, a parotidite epidémica e a rubéola no Reino Unido atingiu valores inferiores a 80%. Existe uma tendência de aumento no número de crianças vacinadas, mas em 2011 a cobertura vacinal ainda era inferior ao nível preconizado pela OMS para garantir imunidade de grupo (95%). Em 2008, e pela primeira vez em 14 anos, o sarampo foi declarado endémico em Inglaterra e no País de Gales.

³ Com base em Godlee *et al.* (2011) e Wakefield *et al.* (1998).

2.2. PRODUÇÃO DE VACINAS

As vacinas são administradas a indivíduos saudáveis e por vezes vulneráveis (como crianças e idosos). Acresce que, frequentemente, o são de forma massiva, como sucede no âmbito de programas nacionais de vacinação. Entende-se assim que o seu desenvolvimento e a sua produção sejam extremamente rigorosos. Na União Europeia, as vacinas para uso humano e animal são reguladas pela Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency – EMA). A aprovação através de processo centralizado, aplicável obrigatoriamente às vacinas produzidas por biotecnologia (conforme o Regulamento (CE) n.º 726/2004), garante autorização de introdução no mercado em todos os estados-membros. Esta aprovação envolve avaliação pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (Committee on Medicinal Products for Human Use – CMHP), em particular pelo Vaccine Working Party. A produção de vacinas humanas está regulada pela Diretiva 91/356/EEC, atualizada pela Diretiva 2003/94/EC, de Boas Práticas de Fabrico, anexos 2 e 16.

Uma característica determinante das vacinas é serem «imunogénicas», ou seja, desencadearem uma reação imunitária no vacinado sem provocarem doença. Isto é conseguido atenuando ou inativando os microrganismos patogénicos, ou ainda utilizando frações do microrganismo ou as toxinas inativadas.

As vacinas podem ser produzidas por vários processos. A Figura 2-4 representa, de forma simplificada, as etapas de produção da vacina contra o *Influenza*. Este processo é designado como clássico, por não envolver tecnologia do ADN recombinante ou outros métodos mais recentes. A produção de vacinas por processos clássicos segue, de forma genérica, os passos descritos nesta figura.

Os microrganismos aprovados para a produção de vacinas são certificados por entidades independentes. O fabrico inicia-se com a replicação do microrganismo certificado, a partir do qual será obtido o antigénio. No caso do vírus da gripe, e considerando as vacinas atualmente disponíveis em Portugal, são utilizados ovos de galinha embrionados como meio de cultura. Estes são sujeitos a um rigoroso controlo, para assegurar que são saudáveis.

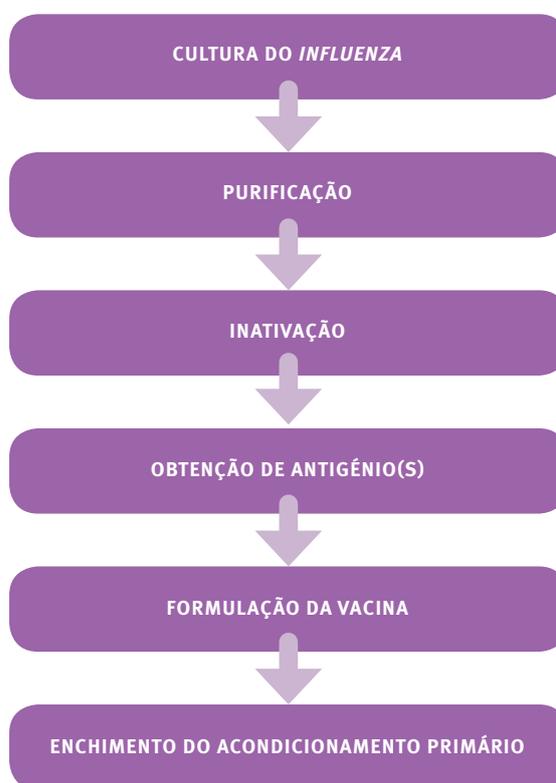
A produção de outras vacinas virais recorre a culturas celulares primárias ou a linhagens celulares, como as células diploides humanas MRC-5, utilizadas para produzir a vacina contra o vírus da hepatite A (VHA). Sublinha-se que as células usadas para produção de vírus são cuidadosamente controladas e armazenadas, e geralmente é estabelecido um *master cell bank*, a partir do qual será iniciada a produção de todos os lotes da vacina.

Os patogénios bacterianos são cultivados em biorreatores com meios de cultura adequados.

O passo seguinte na produção da vacina contra a gripe consiste na extração do vírus vivo do fluido alantoico dos ovos de galinha e na sua purificação, através, por exemplo, de centrifugação de alta velocidade.

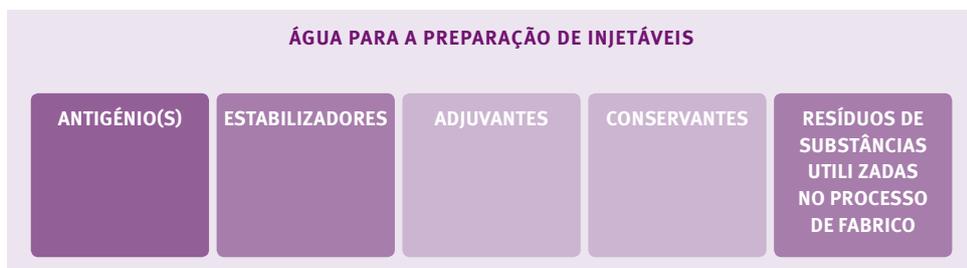
O vírus purificado é então inativado, utilizando-se formaldeído ou outros métodos. O processo é repetido para as várias estirpes de vírus que integram a vacina.

FIGURA 2-4 · PANORÂMICA DA PRODUÇÃO DA VACINA CONTRA A GRIPE



O passo seguinte é a formulação da vacina, que consiste na combinação de todos os seus constituintes. Além do antígeno, ou antígenos, as vacinas apresentam na sua composição excipientes (nem todos os representados na Figura 2-5 estão necessariamente presentes), bem como resíduos de substâncias utilizadas no processo de fabrico.

FIGURA 2-5 • POSSÍVEIS CONSTITUINTES DE UMA VACINA INJETÁVEL

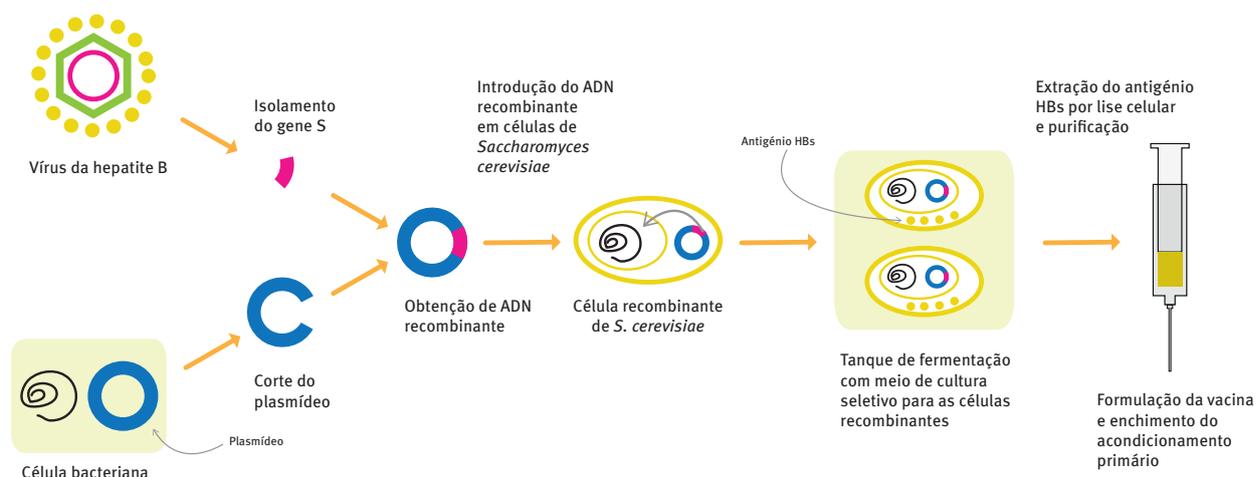


O processo de produção culmina com o enchimento do acondicionamento primário com a formulação. Para as vacinas disponíveis em farmácia comunitária, o acondicionamento primário mais habitual é a seringa pré-cheia.

Algumas vacinas são produzidas por tecnologia do ADN recombinante. Tal como o nome sugere, trata-se da recombinação de ADN com diferentes origens, através da transferência de um gene de um organismo para outro. A inserção deste ADN recombinante em culturas de bactérias, leveduras ou outras células permite a produção de grandes quantidades da proteína de interesse.

Um exemplo é a vacina contra a hepatite B, cuja produção se encontra esquematizada na Figura 2-6. Uma vez que é o antígeno HBs que confere imunidade ao vírus da

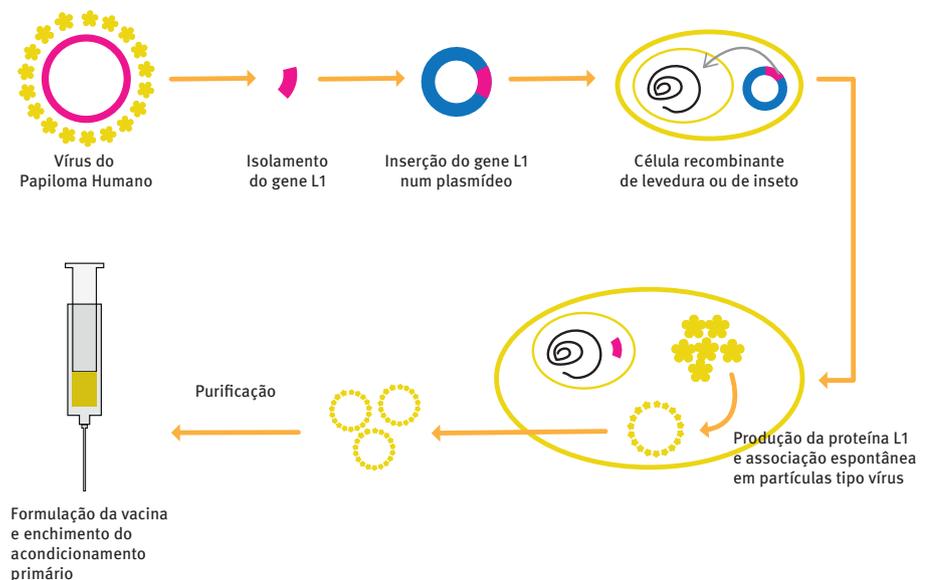
FIGURA 2-6 • PANORÂMICA DA PRODUÇÃO DA VACINA RECOMBINANTE CONTRA A HEPATITE B



hepatite B (VHB), a vacina é produzida introduzindo o gene que codifica esta proteína (gene S) num plasmídeo, ou seja, uma porção circular de molécula de ADN presente em células bacterianas. Este ADN recombinante funciona como um vetor para a expressão do antígeno HBs, quando inserido em células de *Saccharomyces cerevisiae*.

A tecnologia do ADN recombinante é também aplicada no fabrico de partículas tipo vírus (*virus-like particles* – VLP). Estas são desenhadas para mimetizar a estrutura das partículas virais, preservando a conformação de proteínas imunogénicas, mas são desprovidas de material genético viral e de outras proteínas virais, o que as torna não infecciosas. Um exemplo é a produção das vacinas contra o vírus do papiloma humano (VPH), ilustrada na Figura 2-7. A principal proteína L1 da cápside de vários tipos de VPH é sintetizada em sistemas recombinantes de *S. cerevisiae* (Gardasil®) ou utilizando um sistema de expressão de Baculovírus em células de inseto (Cervarix®). Depois de sintetizada, a proteína L1 associa-se de forma espontânea em partículas tipo vírus, morfologicamente semelhantes ao VPH e capazes de induzir elevados títulos de anticorpos neutralizadores. Pelo contrário, a administração da L1 monomérica desnaturada ou de péptidos L1 não desencadeia imunidade humoral. A purificação envolve a dissociação em pentâmeros seguida da reassociação em VLP. Este processo permite aumentar a regularidade estrutural, a estabilidade e a imunogenicidade.

FIGURA 2-7 · PANORÂMICA DA PRODUÇÃO DA VACINA CONTRA O VPH



2.3. PRINCIPAIS CONSTITUINTES DAS VACINAS

Conforme já foi referido, as vacinas, além do antigénio ou antigénios, apresentam na sua composição substâncias adicionadas com fins específicos, como adjuvantes e conservantes. Podem ainda ser encontrados vestígios de substâncias utilizadas no processo de fabrico. As reações alérgicas às vacinas são mais frequentemente causadas por alguns destes componentes do que pelo antigénio.

Estabilizadores

Os estabilizadores são utilizados com várias finalidades:

- › Proteger as vacinas de condições adversas, como o congelamento (no caso de vacinas liofilizadas) ou o calor, prolongando a sua validade;
- › Em vacinas liofilizadas, conferir volume ao antigénio (que é utilizado em quantidades na ordem dos microgramas);
- › Manter o pH em determinados valores;
- › Obter isotonicidade.

A Tabela 2-2 apresenta exemplos de substâncias utilizadas como estabilizadores em vacinas aprovadas em Portugal. Estas incluem açúcares (como sacarose e lactose), aminoácidos (como glicina e L-glutamato monossódico), proteínas (como gelatina), tampões (como soluções de fosfato) e sais para manter a isotonicidade (como cloreto de sódio).

TABELA 2-2 · EXEMPLOS DE ESTABILIZADORES EM VACINAS APROVADAS EM PORTUGAL

VACINA	NOME COMERCIAL	ESTABILIZADORES
Gripe	Fluad®	<ul style="list-style-type: none">› Cloreto de sódio› Cloreto de potássio› Fosfato monopotássico› Fosfato dissódico di-hidratado› Cloreto de magnésio hexa-hidratado› Cloreto de cálcio di-hidratado
Hepatite A	Epaxal®	<ul style="list-style-type: none">› Cloreto de sódio
Hepatite A	Havrix®	<ul style="list-style-type: none">› Aminoácidos para injetáveis› Fosfato dissódico› Fosfato monopotássico› Cloreto de sódio› Cloreto de potássio› Polissorbato 20

VACINA	NOME COMERCIAL	ESTABILIZADORES
Hepatite B	Engerix B®	<ul style="list-style-type: none"> > Cloreto de sódio > Fosfato dissódico di-hidratado > Fosfato monossódico di-hidratado
Vírus do Papiloma Humano	Gardasil®	<ul style="list-style-type: none"> > Cloreto de sódio > L-histidina > Polissorbato 80 > Borato de sódio
Vírus do Papiloma Humano	Cervarix®	<ul style="list-style-type: none"> > Cloreto de sódio > Fosfato monossódico di-hidratado
Pneumocócica conjugada	Prevenar 13®	<ul style="list-style-type: none"> > Cloreto de sódio > Ácido succínico > Polissorbato 80
Zona	Zostavax®	<ul style="list-style-type: none"> > Sacarose > Gelatina hidrolisada > Cloreto de sódio > Di-hidrogenofosfato de potássio > Cloreto de potássio > L-glutamato monossódico > Fosfato dissódico anidro > Hidróxido de sódio > Ureia

A gelatina ou gelatina processada pode ser de origem bovina ou porcina. Apesar de ser submetida a temperaturas e a valores de pH extremos durante o processo de produção, existe o receio de que o agente da encefalopatia espongiforme bovina (BSE) possa estar presente em matérias-primas com esta origem. A utilização de derivados bovinos no fabrico de medicamentos deve seguir o disposto na «Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products» (EMA/410/01 rev.3).

Um segundo receio no que respeita à gelatina é a possibilidade de reações alérgicas – estas, embora raras, encontram-se documentadas.

Conservantes

Os conservantes são utilizados para prevenir a contaminação bacteriana e/ou fúngica das vacinas. Embora avanços na tecnologia de fabrico tenham reduzido a necessidade da sua utilização, estas substâncias ainda integram, por vezes, o processo de produção de vacinas inativadas, para garantir a obtenção de um produto estéril.

Adicionalmente, os conservantes são utilizados para prevenir a contaminação acidental das vacinas durante a sua utilização, em particular em frascos multidose, que são repetidamente puncionados. A contaminação de um frasco multidose acarreta um risco de infeção ou de sépsis bastante mais elevado que os riscos associados aos conservantes. Ainda assim, e devido aos receios do público sobre a segurança das vacinas, há uma tendência para eliminar os conservantes. Esta tendência, por seu turno, determinou uma utilização cada vez mais rara de frascos multidose, com acentuadas implicações na capacidade de produção das vacinas. Geralmente, não se aceita a inclusão de conservantes antimicrobianos em vacinas de dose única.

São exemplos de conservantes o tiomersal, o fenol (presente, por exemplo, na vacina Pneumo 23®) e o formaldeído. Vamos discutir essencialmente o tiomersal, devido à polémica sobre a toxicidade dos compostos de mercúrio. O tiomersal, também designado timerosal, é usado desde 1930 como aditivo para produtos biológicos e em vacinas (Quadro 2-3). Sucessivas revisões de estudos epidemiológicos têm rejeitado a hipótese de associação entre o tiomersal e o autismo. Ainda assim, e como parte de uma estratégia para reduzir a exposição ao mercúrio, a EMA recomendou, em 1999 e 2000, que fosse evitada a utilização do tiomersal, ou outros compostos mercuriais, no fabrico de vacinas, sobretudo quando de dose única. Esta recomendação foi reforçada em 2004.

QUADRO 2-3 · FACTOS-CHAVE SOBRE O TIOMERSAL⁴

- › É um composto organomercurial. A sua ação antimicrobiana está relacionada com o etilmercúrio, libertado após a separação do tiomersal em etilmercúrio e tiosalicilato.
- › Inicialmente os estudos de avaliação do risco associado ao etilmercúrio foram baseados em dados do metilmercúrio, presumindo-se na altura que o perfil de toxicidade seria semelhante (o metilmercúrio acumula-se no organismo e é neurotóxico).
- › Dados mais recentes indicam que nas crianças o etilmercúrio é mais rapidamente excretado que o metilmercúrio; assim, este poderá ser menos tóxico do que anteriormente se presumiu.

⁴ Adaptado de INFARMED (2004).

Se forem expressos receios dos vacinados (ou seus representantes) sobre a toxicidade do mercúrio, aconselha-se verificar no Resumo das Características do Medicamento (RCM) se a vacina em questão tem compostos mercuriais. Na atualidade, estes raramente são utilizados. Caso estes compostos estejam presentes na formulação, sugere-se que seja dada a indicação de que as quantidades são muito pequenas e de que não há provas dos efeitos nocivos, em particular no que concerne ao tiomersal. Excetuam-se as reações de hipersensibilidade – tal como outras substâncias, qualquer conservante pode originar reações locais ou mesmo sistémicas.

Adjuvantes

Os **adjuvantes** são adicionados às vacinas para aumentar e modular a imunogenicidade do antigénio. Estas substâncias podem contribuir para a eficácia das vacinas através de outros mecanismos, como os seguintes:

- › Produção de uma resposta imunitária mais potente, reduzindo o número de doses do esquema vacinal;
- › Indução de imunidade mais duradoura;
- › Indução de maior proteção cruzada;
- › Potenciação da resposta imunitária em populações como os idosos e os indivíduos imunocomprometidos.

Os adjuvantes podem ainda permitir a utilização de quantidades menores de antigénio por dose de vacina, o que é particularmente útil quando a capacidade de produção é limitada.

De forma genérica, os adjuvantes são utilizados para vacinas inativadas, que perdem informação imunológica necessária para desencadear uma resposta imunitária eficaz. Embora não sejam necessários em vacinas vivas, investigações preliminares sugerem que também podem ser úteis nestas vacinas.

Atualmente, utiliza-se cerca de uma dezena de adjuvantes na produção de vacinas, incluindo três sais de alumínio, quatro emulsões óleo-água (O/A), 3-Lípido-A-3-O-desacilo-4-monofosforilo (MPL) e virossomas. A Tabela 2-3 apresenta exemplos de adjuvantes presentes em vacinas aprovadas em Portugal.

TABELA 2-3 · EXEMPLOS DE ADJUVANTES EM VACINAS APROVADAS EM PORTUGAL

VACINA	NOME COMERCIAL	ADJUVANTE
Gripe	Inflexal®	Virossomas
Gripe	Fluad®	MF59C.1 (esqualeno, polissorbato 80, trioleato de sorbitano)
Hepatite A	Epaxal®	Virossomas (<i>Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosome</i>)
Hepatite A	Havrix®	Hidróxido de alumínio
Hepatite B	Engerix B®	Hidróxido de alumínio
Hepatite A + Hepatite B	Twinrix Adulto®	Hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio
VPH	Gardasil®	Sulfato de hidroxifosfato de alumínio
VPH	Cervarix®	AS04 (MPL + hidróxido de alumínio)
Pneumocócica conjugada	Prevenar 13®	Polissacáridos conjugados com a proteína transportadora CRM197 e adsorvidos em fosfato de alumínio
Pneumocócica conjugada	Synflorix®	Polissacáridos adsorvidos em fosfato de alumínio e conjugados com proteínas transportadoras

Os **sais de alumínio** – hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e hidroxifosfato de alumínio – contam-se entre os adjuvantes mais utilizados (Tabela 2-3). Recorre-se a uma forma cristalina de oxi-hidróxido de alumínio (AlOOH) e não a $\text{Al}(\text{OH})_3$, por oferecer uma área para adsorção bastante superior. O fosfato de alumínio apresenta alguns grupos hidroxilo substituídos por fosfato; o seu estado amorfo é responsável por uma elevada superfície e, conseqüentemente, por uma marcada capacidade de adsorção. O hidroxifosfato de alumínio é um sal amorfo, tradicionalmente obtido pela precipitação *in situ* de sulfato de potássio e alumínio $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$ com uma solução-tampão de fosfato, onde se encontra o antigénio dissolvido. O precipitado é vulgarmente designado «alum».

As vacinas contendo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio como adjuvante não devem ser congeladas. Se houver suspeita de exposição a temperaturas negativas, as vacinas devem ser inutilizadas. O congelamento leva à formação de aglomerados que não são dispersos pela agitação, afetando o antígeno adsorvido.

Foram propostos três mecanismos de ação para os adjuvantes à base de alumínio; aceita-se que estes três mecanismos contribuem para a imunoestimulação:

- › Efeito *depot* no local da injeção, a partir do qual o antígeno se liberta lentamente;
- › Potenciação da internalização do antígeno pelas APC;
- › Imunoestimulação direta, através da ativação dos linfócitos T CD4⁺ por intermédio das células dendríticas.

A relação positiva entre o benefício e o risco para os sais de alumínio é sustentada por extensos dados de segurança, resultantes da administração de milhões de vacinas contendo este adjuvante, ao longo de cerca de oito décadas. A exposição ao alumínio por via das vacinas é muito menor do que a associada à alimentação e mesmo a outros medicamentos, como antiácidos. Nas vacinas de uso humano, o teor máximo de alumínio (Al) por dose humana unitária é de 1,25 mg.

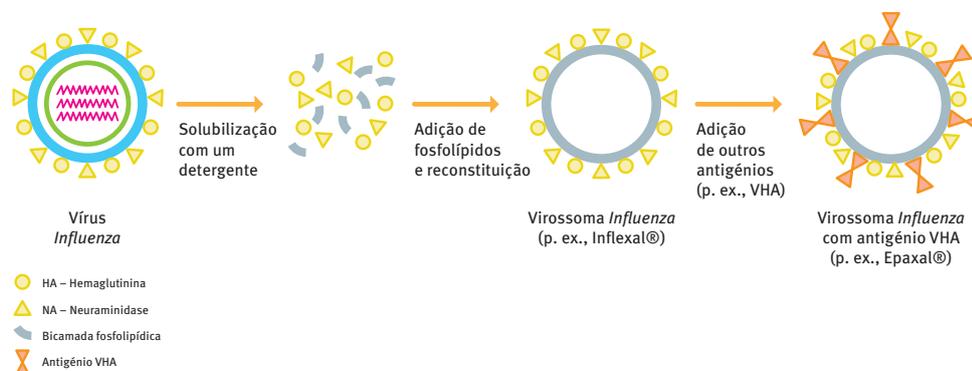
O MF59 é um exemplo de uma **emulsão O/A** incluída como adjuvante na vacina contra a gripe Flud®. Esta e outras emulsões O/A utilizam com frequência o esqualeno, um precursor do colesterol em células animais e vegetais. Em lactentes, foi demonstrado um aumento acentuado da imunogenicidade e da eficácia da vacina contra a gripe sazonal adjuvada por MF59. Esta vacina também melhorou a resposta imunitária nos idosos, um grupo em que a senescência imunológica compromete a produção eficaz de anticorpos contra o *Influenza*. Contudo, o benefício clínico da vacina adjuvada não está comprovado nos idosos, uma vez que não existem dados que correlacionem o aumento da imunogenicidade com a eficácia.

As emulsões O/A atuam por imunoestimulação indireta. Por exemplo, o MF59 atua nas fibras musculares esqueléticas, nas quais induz a produção de substâncias que estimulam a síntese de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e de interleucina 1B (IL-1 β), resultando na ativação de APC residentes e na mobilização e ativação de APC circulantes.

O MPL, presente na vacina Cervarix®, é um **agonista dos recetores *toll-like* 4 (TLR4)**. Apresenta-se formulado em conjunto com o hidróxido de alumínio, recebendo a designação de ASO4. A estimulação destes recetores transmembranares pelo MPL, um análogo dos lipopolissacáridos bacterianos, induz a produção de citocinas proinflamatórias (como TNF- α , IL-6 e interferão tipo 1), estimulando predominantemente a resposta dos linfócitos T Helper 1.

As vacinas Inflexal® e Epaxal® utilizam **virossomas** como adjuvantes. Estes são vesículas lipossômicas, geralmente constituídas pelo envelope vazio do vírus *Influenza*, que podem encapsular ou integrar antígenos adicionais nas suas membranas, como sucede no caso da vacina contra o VHA (Figura 2-8). Os virossomas *Influenza* mantêm propriedades de fusão membranar muito semelhantes às do vírus nativo. São internalizados pelas células através de endocitose, mediada por recetores para a hemaglutinina; não causam infeção, pois são desprovidos de material genético viral. Puig-Barberà *et al.* (2013) compararam a efetividade da vacina trivalente contra a gripe adjuvada por MF59 *versus* a vacina adjuvada por virossomas na prevenção das hospitalizações provocadas por *Influenza*, em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. No coorte retrospectivo, foram incluídos 197 180 e 176 618 indivíduos nestes dois grupos, respetivamente, não tendo sido encontradas diferenças no risco de hospitalização por *Influenza*.

FIGURA 2-8 · PRODUÇÃO DE VIROSSOMAS INFLUENZA



Vestígios de substâncias utilizadas no processo de fabrico

O processo de fabrico das vacinas recorre a várias substâncias, como aquelas que estão presentes no meio de cultura e as que são utilizadas para inativação do microrganismo. Posteriormente estas substâncias são removidas (por exemplo, através de ultrafiltração). Por princípio, aceita-se que não é possível removê-las completamente, pelo

que o produto final apresentará resíduos das mesmas. Estes resíduos podem estar presentes nas vacinas em quantidades inferiores aos limites de deteção dos atuais métodos de análise; neste caso, consideram-se, para efeitos práticos, ausentes. Ainda assim, se o vacinado for sensível a algum destes componentes, a sua presença na vacina, mesmo que em quantidades residuais, pode desencadear reação alérgica.

Ao meio de cultura de vacinas virais, podem ser adicionados **antibacterianos**, para evitar o crescimento de contaminantes. Como exemplos, podemos referir a neomicina, a polimixina B e a gentamicina. A Tabela 2-4 apresenta exemplos destes resíduos em vacinas aprovadas em Portugal. De uma forma geral, não se aceita a adição de antibióticos como conservantes antimicrobianos, salvo em exceções justificadas e autorizadas. Quando aplicável, deve ser identificado o antibiótico usado, bem como o respetivo teor. No entanto, a penicilina e a estreptomicina não devem ser utilizadas em nenhuma etapa da produção nem adicionadas ao produto final.

TABELA 2-4 · EXEMPLOS DE RESÍDUOS EM VACINAS APROVADAS EM PORTUGAL

VACINA	NOME COMERCIAL	RESÍDUOS
Gripe	Fluarix®	Pode conter resíduos de ovos, tais como ovalbumina, proteínas de galinha, formaldeído, sulfato de gentamicina e deoxicolato de sódio
Hepatite A	Havrix®	Sulfato de neomicina (Havrix® 720 Júnior: menos de 10 ng; e Havrix® 1440 Adulto: menos de 20 ng)

Entre os resíduos presentes nas vacinas, contam-se **substâncias** utilizadas para **inativar** vírus, bactérias ou toxinas bacterianas. O formaldeído foi usado pela primeira vez com este propósito em 1923, para inativar a toxina diftérica. Na atualidade, o formaldeído é utilizado, por exemplo, para inativar a estirpe HM 175 do vírus da hepatite A na vacina Havrix® (embora não conste como substância residual no RCM).

A presença de resíduos de formaldeído nas vacinas tem desencadeado receios, uma vez que se trata de uma substância tóxica e potencialmente carcinogénica. Note-se que os estudos sobre carcinogenicidade deste composto se têm focado na exposição ocupacional ou doméstica, por via inalatória, havendo menos dados relativos à ingestão ou à exposição por via parentérica. Finalmente, é importante salientar que o formaldeído se encontra naturalmente presente no corpo humano, como resultado de vários processos bioquímicos. No estado estacionário, a concentração plasmática de formaldeído é aproximadamente de 2,6 mg/l, uma quantidade superior à que está presente nas vacinas.

A nível europeu, é autorizado um teor de máximo de 0,2 g/l de formaldeído livre no lote final destes produtos.

Como resíduos do processo de fabrico, incluem-se também proteínas de origem animal, utilizadas, em particular, em culturas virais. Conforme já foi referido, recorre-se a ovos de galinha embrionados como meio de cultura para todas as vacinas contra a gripe disponíveis em Portugal, pelo que estas podem conter vestígios de proteínas do ovo.

O processo de fabrico de vacinas obtidas por tecnologia do ADN recombinante deve ser validado de modo a demonstrar a remoção, a níveis adequados, de compostos provenientes do vetor, da célula hospedeira, do meio de cultura e dos reagentes.

Em qualquer dos casos, se existir a possibilidade de presença de resíduos com potencial alergénico, tal deverá ser indicado no RCM (por exemplo, ovalbumina nas vacinas de gripe produzidas em ovos).

2.4. CLASSIFICAÇÃO DAS VACINAS

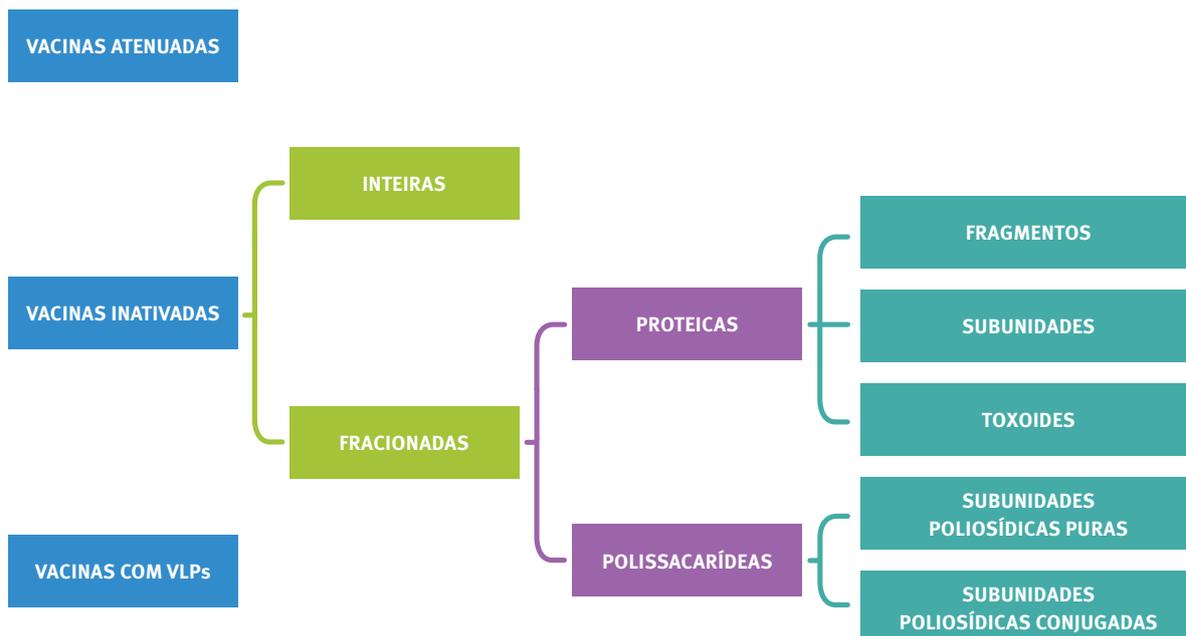
As vacinas podem ser classificadas segundo vários aspetos relacionados com o antígeno que integram. Possivelmente, a classificação mais intuitiva é a que está descrita na Tabela 2-5, que categoriza as vacinas em bacterianas ou virais, de acordo com a sua taxonomia microbiológica.

TABELA 2-5 · EXEMPLOS DE VACINAS BACTERIANAS E VIRAIS APROVADAS EM PORTUGAL

BACTERIANAS	VIRAIS
› Vacina contra a doença pneumocócica (vacina poliosídica de 23 valências)	› Vacina contra a encefalite por picada de carraça
› Vacina contra a cólera	› Vacina contra a gripe
› Vacina contra a febre tifoide	› Vacina contra a hepatite A e a hepatite B
	› Vacina contra o VPH
	› Vacina contra a raiva
	› Vacina contra o rotavírus
	› Vacina contra a varicela
	› Vacina contra a zona

A Figura 2-9 mostra a classificação das vacinas quanto à forma como o antígeno se apresenta. Segundo este critério, estas podem ser categorizadas em três grandes grupos: vacinas atenuadas, vacinas inativadas e vacinas com VLP.

FIGURA 2-9 · CLASSIFICAÇÃO DAS VACINAS QUANTO À FORMA DE APRESENTAÇÃO DO ANTIGÉNIO



As **vacinas atenuadas**, também designadas «vacinas vivas», são constituídas por microrganismos que, por culturas repetidas, vão perdendo o poder infeccioso mas mantêm a capacidade imunogénica. Isto significa que os vírus ou as bactérias, embora vivos, não causam doença. A capacidade de replicação no organismo do indivíduo vacinado produz acentuada imunidade protetora humoral e celular. Normalmente, basta a administração de uma única dose para produzir imunidade para toda a vida (com exceção das vacinas administradas por via oral). O Quadro 2-4 apresenta exemplos de vacinas atenuadas não integradas no Programa Nacional de Vacinação (PNV).

QUADRO 2-4 · EXEMPLOS DE VACINAS VIVAS APROVADAS EM PORTUGAL

- > Vacina contra o rotavírus
- > Vacina contra a zona
- > Vacina contra a varicela

As vacinas atenuadas têm como desvantagem um perfil de reações adversas geralmente mais marcado, especialmente febre. Outro ponto negativo é o risco de, por mutação, o microrganismo reverter para uma forma patogénica e causar doença. Esta é uma situação rara. Por exemplo, sabe-se que a vacina viva contra a poliomielite, administrada por via oral, pode causar um caso de poliomielite parálitica em cada 2,4 milhões de doses administradas. Também a BCG, vacina contra a tuberculose, pode provocar doença disseminada em indivíduos imunocomprometidos. Devido ao risco de o microrganismo reverter para uma forma patogénica e causar doença, estas vacinas não se recomendam, regra geral, a indivíduos imunocomprometidos e a grávidas.

As vacinas **inativadas** contêm microrganismos mortos ou inativados por ação do calor, de agentes químicos (como o formaldeído) ou de radiações. Os microrganismos podem apresentar-se na forma intacta ou na forma fracionada.

A incapacidade dos microrganismos de se multiplicarem é a principal vantagem das vacinas inativadas; apresentando total ausência de poder infeccioso, mantêm as características imunogénicas. A grande desvantagem deste tipo de vacinas é o facto de, em geral, induzirem uma resposta imunitária menos acentuada, o que pode requerer a associação de adjuvantes ou de proteínas transportadoras, bem como a necessidade de serem administradas várias doses.

A Figura 2-10 apresenta exemplos de vacinas não integradas no PNV⁵. Nas vacinas fracionadas, são utilizadas apenas frações específicas do vírus ou da bactéria, que têm a capacidade de estimular o sistema imunitário. O seu uso tem sido fomentado, para aumentar a segurança. No entanto, estas não possuem os adjuvantes naturais presentes nas vacinas inativadas inteiras, sendo menos imunogénicas.

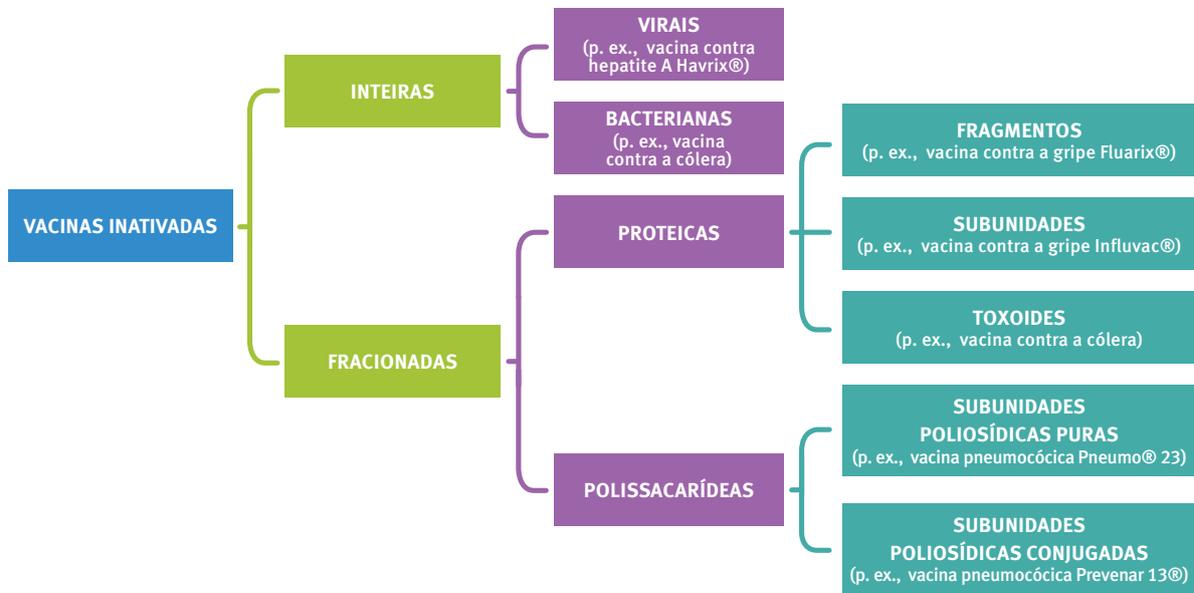
Os antigénios presentes nas vacinas fracionadas podem ser proteicos ou polissacáridos. As **vacinas fragmentadas** (no inglês, *split*) utilizam fragmentos da partícula viral para induzir imunidade, depois de separada do ácido nucleico. A fragmentação do vírus é obtida por processos químicos durante a fase de purificação, no fabrico.

As **vacinas subunitárias** (no inglês, *subunit*) apresentam apenas os antigénios que melhor estimulam o sistema imunitário. Em alguns casos, são utilizados somente os epitopos, ou seja, a área da molécula antigénica que se liga aos anticorpos e aos recetores de superfície dos linfócitos T. Estas vacinas podem conter de um a vinte ou mais antigénios. Algumas são produzidas pelo processo clássico, como as vacinas contra a gripe Influvac® e Chiroflu®. Algumas vacinas subunitárias são produzidas por tecnologia do

⁵ A Prevenar 13® foi integrada no PNV em 2015, passando a ser disponibilizada de forma gratuita às crianças nascidas desde 1 de janeiro de 2015 e aos adultos com doenças crónicas e considerados de alto risco. Permanece disponível nas farmácias para adultos e crianças que não se enquadrem nestas situações, sendo comparticipada pelo escalão D (15%).

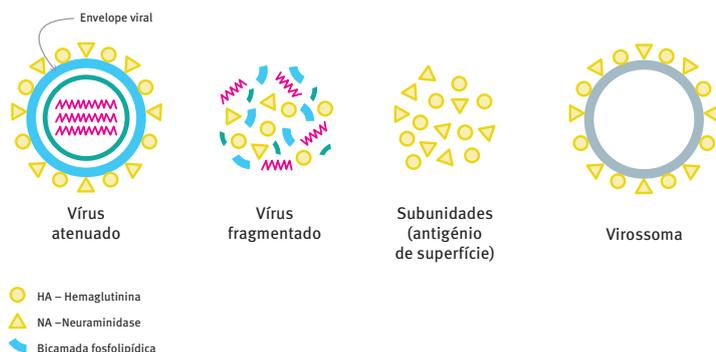
ADN recombinante, como a vacina contra a hepatite B. Embora não sejam vacinas inativadas no sentido estrito do termo, por não sofrerem inativação por meios físicos ou químicos, podem ser enquadradas nesta categoria, uma vez que se usa apenas um antigénio.

FIGURA 2-10 · EXEMPLOS DE VACINAS INATIVADAS APROVADAS EM PORTUGAL



A Figura 2-11 ilustra as várias formas com que os antigénios do *Influenza* se podem apresentar. Salienta-se que as vacinas contra a gripe comercializadas em Portugal são inativadas fracionadas, ou seja, contêm apenas fragmentos da cápside ou subunidades (antigénios de superfície do vírus). A vacina viva contra a gripe Fluenz®, aprovada por processo centralizado, não se encontra, à data, comercializada no nosso país. O Quadro 2-5 debate o mito de que as vacinas contra a gripe podem provocar gripe.

FIGURA 2-11 · TIPOS DE VACINA DA GRIPE APROVADAS EM PORTUGAL



QUADRO 2-5 · MITO: AS VACINAS CONTRA A GRIPE PODEM PROVOCAR GRIPE⁶

- › À data, em Portugal só se dispõe de vacinas inativadas fracionadas, que não contêm o vírus vivo ou partículas virais inteiras. Assim, é impossível a vacina contra a gripe provocar esta doença.
- › Vários fatores concorrem para explicar a crença de que esta vacina pode provocar gripe:
 - Considerar como gripe reações adversas da vacina, como cefaleias, sudação, mialgia, artralrias, calafrios, mal-estar, febre e fadiga. Estas reações adversas sistémicas são comuns a muitas outras vacinas;
 - Após a vacinação, contrair uma infeção por outro vírus que desencadeie sintomas semelhantes aos da gripe;
 - Contrair infeção pela estirpe do *Influenza* quando a imunidade estimulada pela vacina ainda se está a desenvolver. O período de incubação do *Influenza* é de 24 a 72 horas e a vacina leva entre 7 e 14 dias a conferir proteção; durante este período, há o risco de o vacinado contrair infeção pelo *Influenza*.
- › É importante relembrar que a eficácia da vacinação não é de 100%, pelo que é possível um vacinado contrair gripe (mas jamais como consequência da vacina).

⁶ Adaptado de Department of Health (2013).

Dentro das vacinas inativadas fracionadas proteicas, é também de apontar os toxoides, ou seja, toxinas sem poder patogénico. Recorre-se a estas moléculas na vacinação quando toxinas bacterianas estão implicadas no aparecimento da doença. As toxinas podem ser inativadas pelos mesmos agentes utilizados para inativar vírus ou bactérias. Alternativamente, os toxoides podem ser produzidos por tecnologia do ADN recombinante. Por exemplo, a vacina oral contra a cólera (Dukoral®) contém não só *Vibrio cholerae* inativado, mas também a subunidade B da toxina recombinante da cólera.

Estão ainda disponíveis vacinas fracionadas com antigénios polissacarídeos puros, presentes na cápsula de certas bactérias. Como exemplos, apresentam-se a Pneumo 23®, contra as infeções por *Streptococcus pneumoniae*, e a vacina contra a febre tifoide (Typhim Vi®).

A conjugação de antigénios polissacarídeos com uma molécula proteica melhora a imunogenicidade da vacina. A Prevenar 13® é um exemplo de uma vacina poliosídica conjugada.

As vacinas com VLP, como a Gardasil® e a Cervarix®, têm vantagens no que respeita à segurança e à imunogenicidade. Conforme já foi referido, estas partículas são desprovidas de material genético viral, consequentemente não são infecciosas. Sendo desnecessária a atenuação ou a inativação das VLP, não existe o risco de modificar os epitopos por este tratamento. Quando se utilizam vetores virais de Baculovírus, pode, contudo, ser necessária a sua inativação, se o processo de purificação não conseguir eliminar a atividade viral residual.

Finalmente, quanto ao número e à natureza de antigénios que possuem, as vacinas podem ser classificadas em:

- › Monovalentes: contêm somente uma estirpe do antigénio;
- › Polivalentes: contêm duas ou mais estirpes ou serotipos do mesmo antigénio;
- › Combinadas: contêm uma associação de antigénios de diferentes microrganismos.

A Tabela 2-6 apresenta exemplos de vacinas monovalentes, polivalentes e combinadas aprovadas em Portugal. As vacinas combinadas são úteis para ultrapassar constrangimentos logísticos e o desconforto inerentes a várias injeções.

TABELA 2-6 · EXEMPLOS DE VACINAS MONOVALENTES, POLIVALENTES E COMBINADAS

MONOVALENTES	POLIVALENTES	COMBINADAS
› Vacina contra a encefalite por picada de carraça	› Vacina contra a doença pneumocócica	› Vacina contra a hepatite A e a hepatite B
› Vacina contra a febre tifoide	› Vacina contra a cólera	
› Vacina contra a hepatite A	› Vacina contra a gripe	
› Vacina contra a hepatite B	› Vacina contra o VPH	
› Vacina contra a raiva	› Vacina contra o rotavírus	
› Vacina contra a varicela		
› Vacina contra a zona		

2.5. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS

A maioria das vacinas apresenta-se sob forma injetável. A Tabela 2-7 apresenta exemplos de vias de administração para vacinas com maior relevância para farmácia comunitária. A vacina viva contra a gripe Fluenz® está aprovada para administração por via intranasal; também já estão aprovadas vacinas contra a gripe que se destinam a administração intradérmica (p. ex., Intanza®). Ambas as vacinas foram aprovadas por processo centralizado e não estão, à data, comercializadas em Portugal.

TABELA 2-7 · VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS APROVADAS EM PORTUGAL

VACINA	NOME DO MEDICAMENTO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Gripe	Chiroflu®, Influvac®, Istivac®, Fluarix®	IM ou SC profunda
	Fluad®	IM
Doença pneumocócica	Poliosídica pura (Pneumo 23®, Pneumovax 23®)	IM
	Poliosídica conjugada (Prevenar 13®, Synflorix®)	IM
Hepatite A	Havrix®, Epaxal®	IM
Hepatite B	Engerix B®	IM
Meningococo do grupo B	Bexsero®	IM profunda
Rotavírus	Rotarix®, Rotateq®	Oral
Varicela	Varivax®	IM ou SC
Zona	Zostavax®	SC

SC = subcutânea, IM = intramuscular

A via de administração das vacinas é determinada durante a fase de pré-aprovação, com base na sua composição e na sua imunogenicidade. As vacinas devem ser administradas em locais onde induzam uma resposta imunitária adequada e onde a possibilidade de lesão (local, neurológica ou vascular) seja mínima. Para evitar reações adversas locais ou sistêmicas e garantir uma resposta imunitária adequada, devem ser cumpridas as recomendações do fabricante para administração, incluindo as que respeitam ao local anatômico. Por exemplo, a imunogenicidade da vacina contra a hepatite B é substancialmente menor quando administrada no glúteo em alternativa ao deltoide. Presume-se que esta redução na resposta imunitária se deva à injeção inadvertida no tecido subcutâneo ou adiposo em vez do músculo.

Geralmente é recomendada a administração por injeção IM profunda de vacinas adjuvadas, uma vez que a sua administração SC ou intradérmica (ID) pode causar acentuada irritação, induração, descoloração da pele e formação de granulomas. A via SC apresenta menor risco de lesões neurovasculares, pelo que é recomendada para vacinas menos reatogénicas e que sejam imunogénicas por esta via, como as vacinas vivas.

2.6. INTERVALOS DE ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS

Para conferir uma proteção adequada, a maior parte das vacinas requer a administração de várias doses. As recomendações sobre a idade e os intervalos da vacinação são baseados em múltiplos fatores, como sejam:

- › Capacidade de resposta do indivíduo à vacina;
- › Consoante a idade, o risco de contrair a doença e suas complicações;
- › Interferência potencial com resposta imunitária através de anticorpos maternos.

Intervalos entre várias doses da mesma vacina

Devido à memória imunológica, os intervalos superiores ao recomendado entre as diferentes doses da primovacinação ou entre a primovacinação e doses de reforço não reduzem geralmente a imunogenicidade. Nestas circunstâncias, o esquema vacinal interrompido deve ser completado segundo as recomendações em vigor, independentemente do tempo decorrido desde a administração da última dose, não sendo necessário reiniciar o esquema vacinal. Há exceções a esta regra, como as vacinas contra a raiva e contra a cólera (oral inativada), administradas no âmbito da vacinação de viajantes.

Já a administração de vacinas com intervalos inferiores aos mínimos aconselhados e/ou antes da idade mínima recomendada pode diminuir a imunogenicidade. Devido ao risco de falta de eficácia, as doses administradas nestas circunstâncias não são consideradas válidas, devendo ser repetidas, no mínimo, ao fim de quatro semanas.

Em circunstâncias excepcionais, como a iminência de uma viagem internacional, pode ser necessário administrar doses de uma vacina com intervalos inferiores aos recomendados ou antes da idade mínima aconselhada. A eficácia destes «esquemas acelerados»⁷ não foi avaliada em ensaios clínicos, mas considera-se que possivelmente induzirão proteção adequada.

Intervalos entre doses de diferentes vacinas

Todas as vacinas injetáveis podem ser administradas em simultâneo, mas preconiza-se que o sejam em locais distintos (por exemplo, membros diferentes). Se necessário, pode administrar-se mais do que uma vacina no mesmo membro, desde que as injeções sejam distanciadas entre 2,5 e 5 centímetros, para minimizar a possibilidade de sobreposição de reações locais.

Não se recomenda a mistura de diferentes vacinas na mesma seringa, para administração simultânea numa só injeção. Na ausência de estudos, este procedimento pode comprometer a eficácia e a segurança das vacinas misturadas. Quando administradas desta forma, as doses não são consideradas válidas, devendo as vacinas ser administradas corretamente quatro semanas mais tarde. Em caso de dúvida, deverá consultar-se o RCM do medicamento em questão, secção 6.2 (Incompatibilidades).

Por norma, as vacinas inativadas não interferem com a resposta imunológica a outras vacinas, podendo ser administradas simultaneamente ou em qualquer altura, antes ou depois de outra vacina, inativada ou viva.

A este respeito, um caso interessante é o da vacina Zostavax®, cujo RCM não recomenda administração concomitante com a vacina antipneumocócica polissacarídea 23-valente, uma vacina inativada. Esta recomendação baseia-se num ensaio clínico conduzido por MacIntyre *et al.* (2010), que concluiu que a administração simultânea destas duas vacinas resultava em imunogenicidade reduzida da Zostavax® (mas não da vacina antipneumocócica), quando comparada com um intervalo de quatro semanas. A este respeito, a Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) e o norte-americano Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) têm uma recomendação divergente do detentor da autorização de introdução no mercado (AIM), defendendo a administração concomitante das duas vacinas. Subjacente a esta recomendação está a necessidade de não perder oportunidades de vacinação, bem como os dados do estudo de Tseng e colaboradores (2011). Este estudo observacional sugere que a administração conjunta das duas vacinas não reduz a efetividade da Zostavax®.

⁷ Kroger, Atkinson & Pickering (2012) disponibilizam uma tabela com orientações para esquemas acelerados.

Evidência proveniente de estudos animais e humanos sugere que a administração de duas doses da mesma ou de diferentes vacinas vivas com um intervalo demasiado curto pode inibir a resposta imunológica à segunda dose. Para minimizar o risco desta interferência, a administração de vacinas vivas (parentéricas ou nasais) deve ser feita, por norma, no mesmo dia ou com um intervalo de, pelo menos, quatro semanas. Se duas vacinas vivas (parentéricas ou nasais) forem administradas com um intervalo inferior a quatro semanas, a vacina administrada por último deve ser repetida, respeitando este intervalo mínimo. Recomendações norte-americanas⁸ consideram que vacinas vivas orais e parentéricas podem ser administradas simultaneamente ou com qualquer intervalo entre as doses.

2.7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A capacidade das vacinas vivas de induzirem uma resposta imunitária pode ser influenciada por anticorpos adquiridos de forma passiva. Esta interação pode resultar na ausência de seroconversão ou em títulos de anticorpos inferiores aos esperados. Supõe-se que o mecanismo da interação seja a neutralização do microrganismo vivo pelos anticorpos presentes em imunoglobulinas ou em certos derivados do sangue, o que resulta em inibição do seu crescimento.

A gestão desta interação depende da dose de imunoglobulina administrada e da sua semivida – apresentam-se recomendações genéricas na Tabela 2-8. Existem exceções a estas regras gerais, como as vacinas contra o rotavírus e a zona. Nestes casos, a administração de produtos contendo anticorpos pode ser simultânea ou com qualquer intervalo entre os dois medicamentos.

TABELA 2-8 · GESTÃO DA INTERAÇÃO ENTRE VACINAS VIVAS E PRODUTOS CONTENDO ANTICORPOS⁹

Administração simultânea	Por norma, não se recomenda		
	Administração em primeiro	Administração em segundo	Intervalo mínimo recomendado entre as doses
Administração não simultânea	<ul style="list-style-type: none"> › Produto contendo anticorpos 	<ul style="list-style-type: none"> › Vacina viva 	<ul style="list-style-type: none"> › Variável – consultar RCM ou outras fontes aplicáveis
	<ul style="list-style-type: none"> › Vacina viva 	<ul style="list-style-type: none"> › Produto contendo anticorpos 	<ul style="list-style-type: none"> › Normalmente duas semanas

⁸ Vide Centers for Disease Control and Prevention (2011).

⁹ Com base em Kroger *et al.* (2012).

Genericamente considera-se que as vacinas inativadas podem ser administradas em simultâneo, ou com qualquer intervalo de tempo em relação a produtos contendo anticorpos. No caso de administração simultânea, devem ser escolhidos locais anatómicos diferentes.

A efetividade das vacinas pode ser subótima em doentes com imunossupressão iatrogénica, como sucede em indivíduos sujeitos a corticoterapia. O Quadro 2-6 apresenta recomendações genéricas para a gestão da interação entre corticosteroides orais e vacinas. Os corticosteroides administrados por via tópica ou inalatória não interferem na resposta imunitária às vacinas vivas ou inativadas.

QUADRO 2-6 · GESTÃO DA INTERAÇÃO ENTRE CORTICOTERAPIA ORAL E VACINAÇÃO¹⁰

- › Só doses elevadas de corticosteroides sistémicos interferem na resposta imunitária às vacinas (≥ 2 mg/kg/dia ou ≥ 20 mg/dia de prednisona ou equivalente, se o peso for > 10 kg, durante mais de 14 dias).
- › O PNV preconiza o seguinte:
 - Tratamento < 14 dias (com tomas diárias ou em dias alternados): vacinas vivas podem ser administradas logo que se suspenda o tratamento, de preferência após duas semanas;
 - Tratamento ≥ 14 dias (com tomas diárias ou em dias alternados): vacinas vivas só podem ser administradas um mês depois de se parar o tratamento;
 - Se for utilizado um tratamento com corticosteroides em dose mais baixa, as vacinas vivas podem ser administradas em qualquer altura durante o tratamento ou depois de este ter terminado.

Para informação detalhada sobre interações, deve consultar-se o RCM de cada vacina e outras fontes aplicáveis.

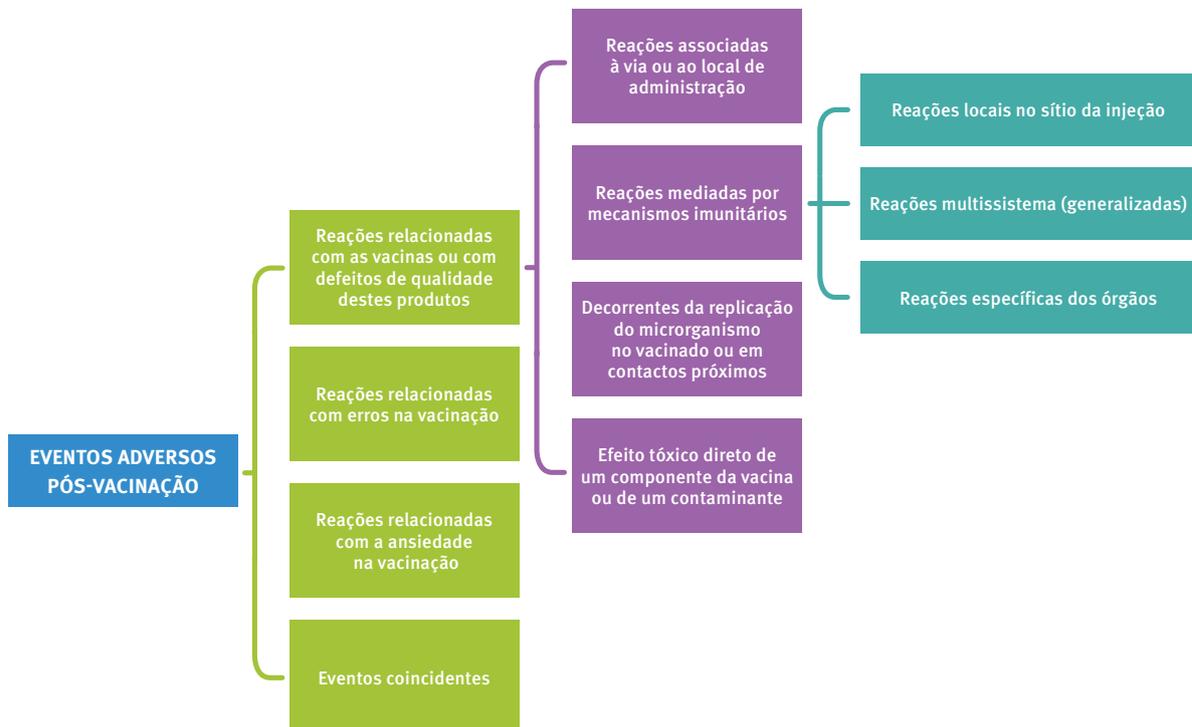
¹⁰ Com base em Direção-Geral da Saúde (2011).

2.8. REAÇÕES ADVERSAS DAS VACINAS

O sistema regulador garante que os medicamentos disponíveis no mercado, incluindo as vacinas, são eficazes, seguros e de qualidade. Contudo, segurança não significa ausência de risco. Segurança significa que a relação benefício-risco é favorável, ou seja, que os riscos são aceitáveis tendo em conta os benefícios esperados e as alternativas existentes.

O CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) e o grupo de trabalho sobre farmacovigilância das vacinas da OMS publicaram uma taxonomia para os eventos adversos pós-vacinação. Um evento adverso pós-vacinação (EAPV) define-se como qualquer ocorrência médica indesejável, não tendo necessariamente uma relação causal com a vacina. A Figura 2-12 apresenta a classificação destes eventos quanto à sua causa.

FIGURA 2-12 · CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO (CIOMS/OMS)



As reações relacionadas com erros na vacinação podem dever-se a prescrição, armazenamento ou a administração inadequados, e são, pela sua natureza, evitáveis. As reações relacionadas com a ansiedade na vacinação serão abordadas no Capítulo 7.

Os eventos coincidentes são todos os eventos causados por um outro fator que não a vacina, erros na vacinação ou ansiedade associada a esta prática. Um exemplo é um indivíduo que desenvolve sintomas de resfriado depois da vacinação contra a gripe. Esta vacina não confere proteção contra resfriados, que são comuns durante o outono e o inverno, época da vacinação antigripal.

Entre as reações mais relevantes para a prática, contam-se as imputadas às vacinas ou a defeitos de qualidade destes produtos. As reações locais no sítio da injeção são comuns; incluem dor, edema, eritema, rubor e/ou induração. Ocorrem algumas horas após a injeção, embora possam levar mais tempo a manifestar-se. Habitualmente são ligeiras e autolimitadas, ou seja, evoluem espontaneamente para a cura.

As reações sistémicas ou generalizadas incluem manifestações como febre, mal-estar, fadiga, irritabilidade, alterações do sono, dor muscular, cefaleias, tonturas, náuseas e perda de apetite. Enquadram-se também neste grupo as reações de hipersensibilidade. Estas reações podem apresentar diferentes graus de gravidade e ter início imediato ou retardado. A anafilaxia, que será abordada no Capítulo 4, é um exemplo de uma reação de hipersensibilidade potencialmente fatal.

Entre as reações específicas de órgãos, inclui-se a síndrome de Guillain-Barré; permanece controversa a sua relação de causalidade com as vacinas da gripe e da hepatite.

A síndrome de Guillain-Barré é uma síndrome neurológica de provável mediação imune a vários agentes, nomeadamente vírus. Caracteriza-se por parestesias marcadas de tipo polinevrítico, com dores e fraqueza muscular, ou mesmo paralisia flácida. Evolui sem febre e sem reflexos osteotendinosos.

Para informação detalhada sobre reações adversas, deve consultar-se o RCM de cada vacina e outras fontes aplicáveis.

2.9. CONTRAINDICAÇÕES DAS VACINAS E PRECAUÇÕES

As vacinas podem ser administradas à maioria das pessoas, salvaguardando poucas exceções. Genericamente, uma das contraindicações é hipersensibilidade a qualquer dos constituintes da vacina, ainda que em quantidade vestigial. Importa recordar, contudo, que «hipersensibilidade» é um termo que engloba manifestações clínicas heterogêneas e de diferente gravidade. Conforme se resume na Tabela 2-9, nem todas as reações de hipersensibilidade a uma vacina são impeditivas de se receber doses futuras dessa vacina.

Segundo a nomenclatura da World Allergy Organization (WAO), hipersensibilidade é um termo utilizado para definir um conjunto de sinais e/ou sintomas objetivamente reprodutíveis, iniciados pela exposição a um estímulo definido, o qual é tolerado por indivíduos normais.

TABELA 2-9 · REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A CONSTITUINTES DAS VACINAS¹¹

CONSTITUINTE DA VACINA	REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DOCUMENTADA	OBSERVAÇÕES
Proteínas do ovo (p. ex., vacina contra a gripe)	› Anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade imediata	› Vacina geralmente contraindicada em indivíduos com história de reações anafiláticas à ingestão de ovo, exceto quando foi completada com êxito a dessensibilização.
Gelatina	› Anafilaxia	› Testes cutâneos em indivíduos com sintomas sugestivos de anafilaxia após ingestão de gelatina podem ser úteis para identificar aqueles em risco de reações adversas graves à vacinação. › Ausência de história de alergia à gelatina alimentar não elimina a possibilidade de reações de hipersensibilidade às vacinas contendo gelatina, uma vez que a gelatina alimentar é de origem bovina, enquanto a gelatina para fabrico de vacinas pode ter origem bovina ou porcina.

¹¹ Com base em Kroger *et al.* (2012).

CONSTITUINTE DA VACINA	REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DOCUMENTADA	OBSERVAÇÕES
Látex	<ul style="list-style-type: none"> › Hipersensibilidade local (contacto prolongado com luvas de látex natural) › Anafilaxia 	<ul style="list-style-type: none"> › O látex pode estar presente em materiais como o êmbolo de seringas ou a tampa de frascos para injetáveis. › A borracha sintética e o látex sintético são usados nos mesmos materiais, mas não contêm as proteínas responsáveis por reações alérgicas. › História de reação anafilática ao látex é contra-indicação à administração de vacinas embaladas em material com borracha natural. › Antecedentes de reação não anafilática (nomeadamente alergia de contacto a luvas de látex) não constitui contra-indicação à administração de vacinas embaladas em acondicionamento com borracha natural.
Antibacterianos, como neomicina e polimixina B	<ul style="list-style-type: none"> › Neomicina geralmente associada a hipersensibilidade retardada, que se manifesta como uma pápula eritematosa e com prurido no local da injeção › Anafilaxia 	<ul style="list-style-type: none"> › Hipersensibilidade retardada à neomicina não é contra-indicação à vacinação. › História de anafilaxia à neomicina ou outro antibacteriano presente em quantidades vestigiais numa vacina constitui contra-indicação à vacinação.
Tiomersal	<ul style="list-style-type: none"> › Geralmente consiste em hipersensibilidade retardada (local) 	<ul style="list-style-type: none"> › Testes de sensibilidade cutânea para o tiomersal têm pouca utilidade clínica. › Hipersensibilidade retardada ao tiomersal não é contra-indicação à vacinação.

Quando o indivíduo a vacinar relata antecedentes de alergia a uma vacina, e caso o diagnóstico não tenha sido confirmado, o farmacêutico deve aconselhar uma consulta de imunoalergologia. Este procedimento tem uma dupla finalidade:

- › Confirmar a alergia (algumas reações adversas são incorretamente rotuladas como alergias, privando desnecessariamente os indivíduos de vacinas às quais não são realmente alérgicos);

- › Identificar o constituinte da vacina ao qual o indivíduo é alérgico (evita o risco de receber outra vacina com o alérgeno e facilita a identificação de eventual alternativa que não contenha o alérgeno).

Quando o indivíduo a vacinar relata antecedentes comprovados de alergia a substâncias que podem estar presentes nas vacinas, deve consultar-se o RCM da vacina em questão.

Caso o alérgeno esteja presente, o doente deve ser encaminhado para o médico prescritor. Pode ser ponderada a administração de nova dose, em meio hospitalar.

A decisão de vacinar indivíduos com alergia confirmada, ainda que tenham sofrido reação anafilática ou reação de hipersensibilidade grave a uma dose anterior, requer cuidadosa ponderação do benefício/risco, considerando a gravidade da doença a evitar e o seu prognóstico, bem como o risco inerente à reação alérgica. Neste âmbito, e considerando a vacina da gripe, recomenda-se que a administração seja feita em ambiente hospitalar, sob observação médica direta, geralmente diluindo a dose da vacina e administrando faseadamente (por exemplo, com intervalos de 15 minutos). A vacina da gripe com um teor de proteínas do ovo de 1,2 mcg/ml tem sido administrada, sem reações adversas, a indivíduos alérgicos ao ovo, fracionando a dose (administração inicial de 10% da dose, seguida dos restantes 90% meia hora mais tarde) ou numa dose única. No entanto, o teor de proteínas do ovo varia ao longo dos anos, podendo chegar a valores bastante mais elevados, o que se pode tornar problemático.

No caso de vacinas vivas, devem ser consideradas outras contraindicações: a gravidez e a imunodeficiência.

Na gravidez, existe o risco, ainda que remoto, de o microrganismo atenuado ser transmitido ao feto.

A imunodeficiência compreende um grupo heterogêneo de situações, desde imunodeficiências congénitas a adquiridas, como sucede no decurso de terapêutica imunossupressora, na infeção pelo VIH e na asplenia.

Regra geral, nos indivíduos imunocomprometidos existe o risco de infeção generalizada quando se administram vacinas vivas, pelo que estas se consideram contraindicadas. No entanto, podem verificar-se várias exceções a esta regra. Por exemplo, a criança com infeção por VIH sem imunodepressão grave deve receber aos 12 meses de idade a vacina contra o sarampo, a parotidite epidémica e a rubéola, incluída no PNV.

Pretendeu-se abordar as contraindicações genéricas às vacinas; contudo, é importante ter presente que a consulta do RCM é essencial para verificar contraindicações específicas de cada vacina.

Apresentam-se no Quadro 2-7 situações que não constituem contraindicações à vacinação, embora por vezes sejam referidas como tal. Salienta-se que o adiamento desnecessário da vacinação constitui uma oportunidade perdida de imunizar o indivíduo.

QUADRO 2-7 · EXEMPLOS DE FALSAS CONTRAINDICAÇÕES DAS VACINAS¹²

- › Reação local a uma dose anterior da vacina ou outras reações adversas, como irritabilidade, sonolência, convulsão febril (na criança), vômitos e diarreia;
- › Doença ligeira aguda, com ou sem febre (p. ex., infeção das vias respiratórias superiores, diarreia) ou convalescença de doença aguda;
- › Imunoterapia concomitante com extratos de alergénios;
- › História pessoal ou familiar de alergias;
- › Dermatoses, eczemas ou infeções cutâneas localizadas;
- › Doença crónica cardíaca, pulmonar, renal ou hepática;
- › Doenças neurológicas não evolutivas, como a paralisia cerebral;
- › Síndrome de Down ou outras patologias cromossómicas.

Existem algumas situações que, não contraindicando a vacinação, devem ser tidas em conta, para vigilância mais rigorosa ou seu adiamento. Genericamente, podem ser referidas duas precauções à administração de vacinas:

- › Doença aguda moderada a grave (com ou sem febre);
- › Febre elevada.

A vacinação é normalmente adiada em contextos de doença aguda moderada a grave, até recuperação do indivíduo. Este adiamento pretende minimizar eventuais reações adversas num indivíduo que já se encontra doente, ou evitar que este possa atribuir erradamente manifestações da doença à vacina.

As precauções devem ser analisadas casuisticamente, recorrendo à consulta do RCM da vacina a administrar e de outras fontes aplicáveis.

¹² Com base em Direção-Geral da Saúde (2011). Para discussão sobre falsas contraindicações em relação a vacinas específicas, sugere-se consulta de Kroger *et al.* (2012).

Bibliografia

- Centers for Disease Control and Prevention (2011). General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 60(2), 1-64.
- CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance (2012). Definition and application of terms on vaccine pharmacovigilance. CIOMS.
- Department of Health (2013). *Myths and realities: Responding to arguments against immunisation. A guide for providers* (5.^a ed). Commonwealth of Australia. Disponível em: [http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/13ACB374291E3532CA257D4D0081E4AA/\\$File/full-publication-myths-and-realities-5th-ed-2013.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/13ACB374291E3532CA257D4D0081E4AA/$File/full-publication-myths-and-realities-5th-ed-2013.pdf).
- Direção-Geral da Saúde (2011). *Programa Nacional de Vacinação 2012*. Norma n.º 040/2011. Disponível em: www.dgs.pt.
- Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Erradicação da Poliomielite – Plano de Ação Pós-Eliminação. Documento em consulta pública até janeiro de 2014. Disponível em: www.dgs.pt. Consultado em março de 2014.
- Direção-Geral da Saúde (2012). Registo de Alergias e Reações Adversas. Norma n.º 002/2012. Disponível em: www.dgs.pt.
- Eldred, B. E., Dean, A. J., McGuire, T. M., & Nash, A. L. (2006). Vaccine components and constituents: Responding to consumer concerns. *The Medical Journal of Australia*, 184(4), 170-5.
- Ellebedy, A. H., & Webby, R. J. (2009). Influenza vaccines. *Vaccine*, 27 (Suppl 4), D65-8.
- Finn, T. M., & Egan, W. (2012). Vaccine additives and manufacturing residuals in the United States: licensed vaccines. In S. A. Plotkin, W. A. Orenstein & P. Offit (eds.), *Vaccines* (6.^a ed.) (pp. 71-79). Elsevier Saunders.
- Fine, P. E. M., & Mulholland, K. (2012). Community immunity. In S. A. Plotkin, W. A. Orenstein & P. Offit (eds.), *Vaccines* (6.^a ed.) (pp. 1395-1412). Elsevier Saunders.
- Garçon, N., Hem, S., Friede, M. (2012). Evolution of adjuvants across the centuries. In S. A. Plotkin, W. A. Orenstein & P. Offit (eds.), *Vaccines* (6.^a ed.) (pp. 58-70). Elsevier Saunders.
- Godlee, F., Smith, J. & Marcovitch, H. (2011). Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ*, 342, c7452.
- Gomez, P. L., Robinson, J. M., Rogalewicz, J. A. (2012). Vaccine manufacturing. In S. A. Plotkin, W. A. Orenstein & P. Offit (eds.), *Vaccines* (6.^a ed.) (pp. 47-57). Elsevier Saunders.
- Greenhawt, M. J., Li, J. T., Bernstein, D. I., Blessing-Moore, J., Cox, L., Khan, D., ... Wallace, D. (2011). Administering influenza vaccine to egg allergic recipients: a focused practice parameter update. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 106(1), 11-6.
- Hayney, M. S. (2011). Recognition and management of anaphylaxis to vaccines. *Journal of the American Pharmacists Association*, 51(2), 314-315.
- INFARMED I. P. (2004). Utilização de tiomersal em vacinas de uso humano – Estudos recentes comprovam segurança do tiomersal em vacina. Circular Informativa n.º 052/CA.
- Infopédia [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2014. Disponível em: www.infopedia.pt/termos-medicos.
- Johansson, S. G. O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., ... Williams, H. C. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(5), 832-6.

- Kelso, J. M., Li, J. T., Nicklas, R. A., Blessing-Moore, J., Cox, L., Lang, D. M., ... Grammer, L. C. (2009). Adverse reactions to vaccines. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 103 (4 Suppl 2), S1-14.
- Kroger, A. T., Atkinson, W. L., Pickering, L. K. (2012). General Immunisation Practices. In S. A. Plotkin, W. A. Orenstein & P. Offit (eds.), *Vaccines* (6.^a ed.) (pp. 88-112). Elsevier Saunders.
- MacIntyre, C. R., Egerton, T., McCaughey, M., Parrino, J., Campbell, B. V, Su, S.-C., ... Silber, J. L. (2010). Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Human Vaccines*, 6(11), 894-902.
- Medical Letter (2011). Adult immunizations. *Treatment Guidelines from the Medical Letter*, 9(112), 75-82.
- Miguel, A. G. (coord.) (2008). *Guia de vacunas en la oficina de farmacia*. Espanha: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Moxon, E. R., & Siegrist, C. A. (2011). The next decade of vaccines: Societal and scientific challenges. *The Lancet*, 378(9788), 348-59.
- National Centre for Immunisation Research and Surveillance (2013). *Fact sheet: Vaccine components*. Disponível em: www.ncirs.edu.au/immunisation/fact-sheets. Consultado em março de 2014.
- National Institute of Allergy and infectious Diseases – US Department of Health and Human Services. Vaccines. Disponível em: <http://www.niaid.nih.gov>. Consultado em março de 2014.
- Osswald, W., Caramona, M., Esteves, A. P., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., Pinheiro, R. L., ... Teixeira, A. A. (2013). *Prontuário Terapêutico* (11.^a ed.). Portugal: INFARMED.
- Puig-Barberà, J., Natividad-Sancho, A., Calabuig-Pérez, J., Lluch-Rodrigo, J. A., Pastor-Villalba, E., Martínez-Úbeda, S., ... Díez-Domingo, J. (2013). MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: Comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine*, 31(37), 3995-4002.
- Resumo das Características do Medicamento Bexsero®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em outubro de 2014.
- Resumo das Características do Medicamento Cervarix®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em abril de 2014.
- Resumo das Características do Medicamento Chiroflu®. Aprovado em 22/08/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Dukoral®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em abril de 2014.
- Resumo das Características do Medicamento Engerix®. Aprovado em 23/11/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Epaxal®. Aprovado em 08/11/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Fluvad®. Aprovado em 22/08/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Fluenz®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em maio de 2015.
- Resumo das Características do Medicamento Gardasil®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em abril de 2014.
- Resumo das Características do Medicamento Havrix®. Aprovado em 15/04/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Inflexal®. Aprovado em 02/10/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

- Resumo das Características do Medicamento Intanza®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em junho de 2015.
- Resumo das Características do Medicamento Istivac®. Aprovado em 16/07/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Pneumo 23®. Aprovado em 11/01/2012. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Pneumovax 23®. Aprovado em 25/05/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Prevenar 13®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em abril de 2014.
- Resumo das Características do Medicamento Rotarix®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em março de 2014.
- Resumo das Características do Medicamento Rotateq®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em março de 2014.
- Resumo das Características do Medicamento Twinrix®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em abril de 2014.
- Resumo das Características do Medicamento Typhim Vi®. Aprovado em 22/03/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Varivax®. Aprovado em 22/03/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Zostavax®. Disponível em: www.ema.europa.eu. Consultado em abril de 2014.
- Royal Pharmaceutical Society. (2011). *Martindale: The complete drug reference*. (S. C. Sweetman, ed.) (37th ed.). Pharmaceutical Press.
- Sadanand, S. (2011). Vaccination: The present and the future. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(4), 353-9.
- Salvador, A., Igartua, M., Hernández, R. M., & Pedraz, J. L. (2011). An overview on the field of micro- and nanotechnologies for synthetic PEPTIDE-based vaccines. *Journal of Drug Delivery*, ID 181646.
- Tseng, H. F., Smith, N., Sy, L. S., & Jacobsen, S. J. (2011). Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine*, 29(20), 3628-32.
- Wakefield, A. J., Murch, S. H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D. M., Malik, M., ... Walker-Smith, J. A. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*, 351(9103), 637-41.

3

ASPETOS GERAIS DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

GABRIELA MOURA PLÁCIDO

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- › Definir preparação injetável;
- › Enunciar os requisitos exigidos nas preparações injetáveis e resumir a sua importância;
- › Identificar as formas farmacêuticas utilizadas nas preparações injetáveis e relacioná-las com a via de administração e absorção;
- › Identificar os constituintes da formulação das preparações injetáveis e sua função;
- › Discutir a importância das características da formulação na tolerância fisiológica à preparação injetável;
- › Classificar o material de acondicionamento e discutir as suas características.

Preparações injetáveis são soluções, emulsões ou suspensões estéreis, preparadas por dissolução, emulsificação ou dispersão das substâncias ativas e dos adjuvantes, que eventualmente sejam necessários, em água para preparações injetáveis, num líquido não aquoso apropriado ou numa mistura destes dois líquidos.

(Centro Tecnológico do Medicamento, 2005)

Os medicamentos podem apresentar-se sob diversas formas farmacêuticas, que entram em contacto com o organismo por diferentes vias de administração.

Neste capítulo, vamos abordar exclusivamente os medicamentos injetáveis, que são preparações administradas por via parentérica (do grego *para enteron*, que significa «ao lado do intestino»), através da qual o medicamento é injetado, perfundido ou implantado num tecido específico, de acordo com as suas características e com o objetivo do tratamento.

A utilização desta via de administração acarreta procedimentos invasivos, que aumentam o risco de infeção e danos para o doente, pelo que deve ser utilizada apenas quando:

- › Outra via não for possível, por fatores relacionados com o doente (p. ex., falta de cooperação, vômitos pronunciados, estado de inconsciência) ou com o medicamento (por intolerância, inativação ou falta de absorção do medicamento);
- › se pretende uma ação rápida do medicamento.

3.1. REQUISITOS DOS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

As formas parentéricas diferem das outras formas farmacêuticas pelo facto de serem introduzidas diretamente num tecido corporal. Assim, o fabrico destas preparações obedece a um rigoroso controlo da pureza e da qualidade da substância ativa e dos excipientes, e a sua manipulação e administração exigem o cumprimento de regras de higiene e assepsia, com o intuito de proteger o doente de potenciais contaminantes físicos, químicos e biológicos.

Estas preparações têm, por isso, características e exigências específicas, que são resumidas no Quadro 3-1.

A **esterilidade** é a ausência de microrganismos e é obtida por processos de filtração, de radiação ou pelo calor.

Apirogenia diz respeito à isenção de pirogénios. Estes são produtos de excreção ou de desagregação dos microrganismos que, quando injetados em elevada quantidade, dão origem ao aparecimento de reações febris. Os pirogénios mais potentes são endotoxinas bacterianas.

Como garante da tolerância nos tecidos em que são administrados, quando as preparações são aquosas é desejável que a fase aquosa seja isotónica com o soro sanguíneo e apresente um pH próximo da neutralidade. A **isotonia** é o estado de equilíbrio osmótico entre dois meios no qual uma solução possui uma tensão osmótica igual à de outra solução.

QUADRO 3-1 · PROPRIEDADES DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

- › Esterilidade
- › Apirogenia
- › pH adequado e tonicidade compatível com o tecido no qual é administrado
- › Isenção de partículas visíveis

Saliente-se que desvios entre a **tonicidade** da solução injetada e a do tecido no qual é administrada devem ser considerados tendo em conta o volume injetado e a via de administração. Pequenos volumes de soluções anisotónicas apresentam um risco diminuto para os tecidos, pois o seu efeito é atenuado pelo facto de as soluções se misturarem rapidamente com os líquidos intra e extravasculares. Quanto à via de administração, uma solução para administração intrarraquidiana tem de ser rigorosamente isotónica, pela fragilidade dos tecidos em que é feita a administração. No caso de preparações administradas por outras vias, como IM ou SC, são aceitáveis pequenos desvios da pressão

osmótica (no sentido da hipotonia ou hipertonia) sem que se verifiquem reações nocivas para os tecidos. Geralmente a hipertonidade é menos nociva para os tecidos, já que a plasmólise, contrariamente à hemólise, é reversível. Em certos casos, são mesmo recomendáveis soluções ligeiramente hipertônicas, pois provocam um certo derrame local dos fluidos, o que pode conduzir a uma absorção mais rápida e uniforme.

Quanto mais próximo do **pH fisiológico** (pH do sangue a 37°C ronda os 7,35) estiver o pH da solução injetável, menos dolorosa e nociva é a sua administração.

A presença de sistemas de tamponamento no organismo, cuja finalidade é manter o pH constante, permite aceitar pequenas oscilações à neutralidade das soluções a administrar sem causar alterações graves. Porém, soluções muito ácidas ou muito alcalinas são mal toleradas pelos tecidos, podendo provocar desde irritação, inflamação e dor, à destruição de elementos celulares por necrose.

Para as vias intramuscular e subcutânea, considera-se aceitável um intervalo de pH compreendido entre 5,5 e 8.

Sublinha-se, contudo, que questões relacionadas com a solubilidade da substância ativa, com a sua estabilidade ou até com a sua ação farmacológica podem exigir que as soluções apresentem valores de pH mais extremos. Preparações que contenham insulina, tetraciclina, procaína, morfina, vitaminas B (B2, B6, B12) e C são exemplos de substâncias que exigem pH ácido para serem solúveis, por se hidrolisarem em pH neutro ou alcalino, por se oxidarem ou por não serem ativas em meio neutro. Pelo contrário, preparações que contenham sulfamidas ou barbitúricos exigem meio acentuadamente alcalino para serem solúveis em água, sendo comum soluções em pH 9 ou 10.

Tal como sucede para a isotonicidade, alterações do pH da preparação injetável em relação ao pH fisiológico devem ter em consideração o volume a injetar. Quando o volume a administrar é pequeno, o afastamento do pH não se traduz em reações graves, pois a presença de sistemas de tamponamento dos tecidos e do sangue compensa facilmente a variação. Já a administração de grandes volumes pode alterar profundamente o equilíbrio fisiológico.

3.2. APRESENTAÇÃO DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

As preparações para administração parentérica podem classificar-se, em função da sua natureza, como preparações de natureza química (p. ex., analgésicos, anti-inflamatórios) ou de natureza biológica (p. ex., vacinas). Apresentam-se prontas a administrar ou para reconstituição na altura da administração, em diferentes formas farmacêuticas. Apresentam-se na Tabela 3-1 exemplos de preparações injetáveis, exceto vacinas, disponíveis na farmácia comunitária.

O Quadro 3-2 recapitula definições relevantes no âmbito das preparações injetáveis.

TABELA 3-1 · EXEMPLOS DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS DISPONÍVEIS EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

TIPO DE PREPARAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA	EXEMPLOS
Pronta a administrar	Implantes*	> Implanon® > NXT® > Zoladex®
	Solução injetável	> Lovenox® > Voltaren® > Neurobion®
	Suspensão injetável	> Celesdepot® > Depomedrol® > Insulinas (Novomix®, Humulin nph®, Insulatard®)
Para reconstituir	Pó e solvente para solução injetável	> Jaba B12® > Rocephin® > Floxapen® > Gonal F® > Solu Medrol®
	Pó e veículo para suspensão injetável	> Lentocilin S 1200® > Risperdal® Consta

* Designados em inglês por *pellets*.

QUADRO 3-2 · DEFINIÇÃO DE SOLUÇÃO, SUSPENSÃO, EMULSÃO, IMPLANTE E PÓ PARA USO PARENTÉRICO¹

SOLUÇÃO

Preparação líqüida de fase única, obtida por dissolução de uma ou mais substâncias ativas e adjuvantes num solvente constituído por um líquido ou por uma mistura de líquidos.

Quando examinadas em condições apropriadas de visibilidade, as soluções injetáveis devem ser límpidas, transparentes e isentas de resíduos e cristais incolores (a não ser que o próprio medicamento provoque mudança de cor).

SUSPENSÃO

Preparação líqüida, constituída por duas fases, na qual a fase externa (ou contínua) é líqüida ou semissólida e a fase interna (ou dispersa) é constituída por partículas sólidas insolúveis no meio utilizado.

As suspensões podem apresentar um sedimento, o qual deve ser facilmente dispersível por agitação.

Após reconstituição, a preparação deve manter-se homogénea durante um intervalo de tempo suficiente para permitir a administração de uma dose correta.

EMULSÃO

Preparação líqüida de aspeto leitoso, constituída por duas fases, na qual existem gotículas de um líquido intimamente disperso no seio de outro líquido com o qual é imiscível, por ação de um agente tensoativo. São classificadas em emulsão O/A ou A/O consoante a natureza da fase dispersa seja água ou óleo/substância lipossolúvel.

A emulsão pode apresentar separação de fases, mas deve facilmente reconstituir-se por agitação.

Após reconstituição, a preparação deve manter-se homogénea durante um intervalo de tempo suficiente para permitir a administração de uma dose correta.

IMPLANTES

Preparações sólidas estéreis, de tamanho e forma apropriados à implantação num tecido corporal, que asseguram a libertação da(s) sua(s) substância(s) ativa(s) num período prolongado de tempo. Os implantes são acondicionados individualmente em recipientes estéreis e administrados por meio de um injetor adequado ou por incisão cirúrgica.

PÓ PARA USO PARENTÉRICO

Preparação sólida estéril, acondicionada em recipiente definitivo, no qual, após dissolução ou dispersão no volume adequado de um líquido apropriado e igualmente estéril, se obtém uma solução límpida e praticamente isenta de partículas ou uma suspensão uniforme.

As substâncias liofilizadas para uso parentérico são classificadas nesta categoria.

¹ Adaptado de Prista, Morgado e Alves (2003) e Cetemed (2005).

Uma preparação apresenta-se pronta a administrar quando há garantia de que a formulação se mantém estável durante o seu período de validade.

Por razões diversas, como sejam incompatibilidades entre constituintes da formulação ou degradação significativa da substância ativa na forma líquida (por si, menos estável que a forma sólida), nem todas as preparações se mantêm estáveis. Esta instabilidade pode ser ultrapassada recorrendo-se à adição de agentes estabilizantes ou acondicionando a substância ativa, na forma líquida ou na forma sólida (pó), em separado do respetivo solvente/veículo, reconstituindo-se a solução ou a suspensão apenas no momento da administração (preparações extemporâneas). As substâncias ativas que se apresentam em pó podem resultar ou não de liofilização, ou seja, desidratação por meio de congelação a vácuo.

- › Nas preparações para reconstituir, em geral, o componente instável é o que se apresenta na forma de pó.
- › A reconstituição deve ser feita com solvente ou veículo compatível, de acordo com as instruções do fabricante.

3.3. CONSTITUINTES DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

A formulação final de uma preparação parenteral depende de vários fatores, como a rapidez de ação pretendida, a via de administração possível ou desejável, e o(s) solvente(s) ou veículo(s) que pode(m) ou deve(m) ser usado(s).

Além da substância ativa, as preparações injetáveis têm na sua constituição substâncias como solventes, cossolventes, veículos e adjuvantes, cuja finalidade é melhorar ou salvaguardar **a qualidade, a segurança, a estabilidade ou a usabilidade** do produto final.

A natureza e as particularidades da substância ativa são determinantes na escolha dos constituintes da formulação e na seleção da via de administração que pode ou deve ser usada em face do objetivo do tratamento.

Os solventes, cossolventes ou veículos usados nas preparações parentéricas líquidas podem ser aquosos ou não aquosos, e constituem na generalidade o componente de maior proporção na formulação final.

Sendo a água o líquido mais abundante no corpo humano, a sua utilização como solvente ou veículo é a melhor opção do ponto de vista fisiológico, se a substância ativa for hidrossolúvel ou estável em meio aquoso. Efetivamente, **o solvente ou veículo aquoso**

mais utilizado nas preparações injetáveis é a água para preparação de injetáveis, que tem de cumprir requisitos específicos, resumidos no Quadro 3-3.

QUADRO 3-3 · ESPECIFICAÇÕES DA ÁGUA PARA PREPARAÇÃO DE INJETÁVEIS

- › Deve ser obtida por destilação (bidestilada, tridestilada) ou purificada por osmose inversa, de acordo com as especificações das respetivas farmacopeias;
- › Deve ser estéril e apirogénica;
- › Deve ser isenta de matéria orgânica e de metais;
- › Deve possuir baixa concentração de CO₂ (pH próximo da neutralidade).

Apenas se recorre a **solventes ou veículos não aquosos** quando as substâncias ativas têm solubilidade limitada, são insolúveis, muito instáveis em meio aquoso, ou quando é necessário modificar a velocidade de absorção do fármaco.

Os solventes ou veículos não aquosos devem cumprir alguns requisitos (Quadro 3-4) e classificam-se em miscíveis em água e não miscíveis em água.

QUADRO 3-4 · ESPECIFICAÇÕES PARA SOLVENTES OU VEÍCULOS NÃO AQUOSOS

- › Ser atóxico e não irritante;
- › Ser destituído de ação farmacológica;
- › Manter-se estável física e quimicamente em diferentes pH;
- › Possuir uma viscosidade que permita uma fácil administração;
- › Manter fluidez (liquidez) numa ampla faixa de temperatura;
- › Possuir o ponto de ebulição alto que permita a sua esterilização;
- › Ser miscível nos líquidos corporais e/ou bem tolerado nos tecidos subcutâneo ou muscular.

Utilizam-se **veículos miscíveis com água** como sistema cossolvente quando se deseja dissolver um fármaco pouco solúvel em água ou óleos, ou no caso de substâncias facilmente hidrolisáveis em meio fortemente aquoso. Como exemplos, podem ser referidos alguns **álcoois** como monoálcoois (p. ex., álcool etílico ou benzílico), ou **poliálcoois** ou **glicóis** (p. ex., glicerol, propilenoglicol ou polietilenoglicol), puros ou associados à água ou outros solventes.

Dos **solventes ou veículos não miscíveis em água**, o grupo mais importante são os óleos. Utilizam-se para substâncias que não sejam solúveis em água de forma alguma, nem mesmo com variações de polaridade (água/glicerina), como preparações hormonais e vitaminas lipossolúveis. Destinam-se à administração por via IM ou SC, não podendo

ser utilizados por via intravenosa (IV) (exceto se emulsificados). São essencialmente misturas de ésteres de glicerina e ácidos gordos, com elevada percentagem de ácidos gordos insaturados, o que lhes confere fluidez a 20°C.

Os solventes ou veículos oleosos mais usados são o azeite desacidificado, o óleo de amendoim, o óleo de gergelim e o óleo de algodão. Estes devem, além dos requisitos indicados no Quadro 3-4, cumprir as especificações constantes no Quadro 3-5.

QUADRO 3-5 - ESPECIFICAÇÕES PARA SOLVENTES OU VEÍCULOS OLEOSOS

- › Ser de origem vegetal;
- › Ser líquido à temperatura ambiente;
- › Possuir baixos índices de acidez e iodo (puros);
- › Não rançar.

Os adjuvantes são substâncias com funções farmacotécnicas que integram a formulação das preparações injetáveis para possibilitar a preparação e a estabilidade do medicamento, para modificar as suas propriedades organoléticas ou determinadas propriedades físico-químicas e sua biodisponibilidade.

Os adjuvantes devem ser inertes e seguros, ou seja, não devem interferir na ação terapêutica pretendida nem causar fenómenos de toxicidade ou de irritação local.

A Tabela 3-2 fornece exemplos de adjuvantes segundo a sua função.

TABELA 3-2 - EXEMPLOS DE ADJUVANTES NAS PREPARAÇÕES PARENTÉRICAS SEGUNDO A SUA FUNÇÃO

CATEGORIAS DE ADJUVANTES	FUNÇÃO	EXEMPLOS
Agentes complexantes e tensoativos	Manter ou melhorar a solubilidade.	› Ciclodextrinas › Tween 20 ou Tween 80
Sistemas-tampão	Ajustar o pH da formulação. Proporcionar conforto ao doente, reduzindo a dor e a irritação tecidual.	› Fosfato de sódio mono ou dibásico (pH 5,4 a 8,0) › Ácido cítrico ou citrato de sódio (pH 3,0 a 6,0) › Ácido acético ou acetato de sódio (pH 3,6 a 5,6) › Carbonato mono ou dissódico (pH 9,2 a 10,7)

CATEGORIAS DE ADJUVANTES	FUNÇÃO	EXEMPLOS
Isotonizantes	Assegurar a isotonicidade com os fluidos fisiológicos.	<ul style="list-style-type: none"> > Cloreto de sódio > Dextrose > Glicerina
Antioxidantes Gases inertes	Aumentar a estabilidade química da solução.	<ul style="list-style-type: none"> > Ácido ascórbico > Bissulfito de sódio > EDTA* > CO₂ e N₂
Conservantes	Garantir a estabilidade da formulação.	<ul style="list-style-type: none"> > Álcool benzílico > Metilparabeno > Propilparabeno

* EDTA: Sal de sódio do ácido etilonodiamino tetra-acético.

Não são permitidos corantes em preparações parentéricas.

3.4. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E ABSORÇÃO DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

A forma farmacêutica escolhida para a preparação parentérica é condicionada, entre outros fatores, pelo objetivo do tratamento e pelas características físico-químicas da substância ativa. Por exemplo, se o tratamento exigir um início de ação mais lento e uma resposta prolongada no tempo, deve evitar-se a utilização de soluções aquosas, sendo preferível uma suspensão ou mesmo uma forma de libertação prolongada (formas *depot*). Se a substância ativa for instável em solução, deve ser desenvolvida uma alternativa, como a sua apresentação em pó para reconstituição ou em outra forma sólida estéril (péletes).

Vias de administração

A administração de preparações parenterais pode ser executada por diferentes vias, como por exemplo SC, IM, ID, IV, intra-arterial (IA) e intrarraquidiana (IR).

Em alguns casos, o mesmo medicamento pode ser administrado por mais do que uma via, sendo a sua seleção condicionada por fatores como a forma farmacêutica.

Conforme se ilustra na Tabela 3-3, por via IV apenas podem ser administradas microemulsões, soluções aquosas ou soluções miscíveis com sangue. Não podem ser administradas na corrente sanguínea soluções oleosas, por risco de embolia, nem suspensões, por risco de obstrução dos capilares pelas partículas insolúveis.

TABELA 3-3 - FORMAS FARMACÊUTICAS PERMITIDAS *VERSUS* VIA DE ADMINISTRAÇÃO

VIA DE ADMINISTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA PERMITIDA	FORMA FARMACÊUTICA NÃO PERMITIDA
IV	<ul style="list-style-type: none"> › Microemulsões › Soluções aquosas ou miscíveis com sangue 	<ul style="list-style-type: none"> › Soluções oleosas e suspensões oleosas ou aquosas
IM e SC	<ul style="list-style-type: none"> › Soluções ou suspensões de solvente ou veículo aquoso ou não aquoso › Emulsões de fase externa oleosa ou aquosa 	

Velocidade de absorção

A velocidade de absorção do medicamento depende de vários fatores. Entre os fatores intrínsecos ao medicamento, contam-se a dimensão da molécula do fármaco, a sua solubilidade e o gradiente de concentração. Uma vez que a absorção ocorre por difusão simples, função do gradiente de concentração entre o depósito do fármaco e o plasma, a sua taxa é limitada pela solubilidade do medicamento no líquido intersticial.

Soluções aquosas

É sabido que, quanto maior for a solubilidade da preparação nos fluidos biológicos, mais rápida será a absorção do fármaco. Assim, quando administradas no tecido subcutâneo e muscular, as soluções aquosas são mais rapidamente absorvidas do que as suspensões aquosas e do que as soluções oleosas e/ou suspensões oleosas.

Em geral, as soluções aquosas são usadas quando se pretende um início de ação mais rápido e, conseqüentemente, uma resposta rápida.

Soluções oleosas

No caso das soluções de veículo oleoso, sendo o coeficiente de partilha óleo/água (O/A) baixo, a velocidade de absorção da substância ativa é menor, o que se traduz num início de ação mais lento. Salienta-se que a velocidade de absorção depende da fluidez do óleo: quanto mais viscoso (menos fluido) for o óleo-veículo, menor a velocidade de absorção.

Outras soluções

Como já foi referido anteriormente, quando se verifica instabilidade, baixa solubilidade ou mesmo insolubilidade da substância ativa em solução exclusivamente aquosa, deve acrescentar-se à formulação um cossolvente miscível com água.

A maioria destas soluções é constituída por misturas binárias ou ternárias, contendo álcoois e água.

Em geral, a absorção do fármaco é mais rápida se o solvente escolhido for miscível com água e/ou com líquidos tecidulares. Porém, embora com inconvenientes, por vezes também se emprega este tipo de solventes sem estarem associados à água. É o caso das soluções de glicóis, nomeadamente de propilenoglicol, que são bastante viscosas.

Se o fármaco for insolúvel em água, mas solúvel em veículo hidromiscível e anidro, ao fazer-se a administração IM, a água do tecido mistura-se com o veículo injetado, diminui o coeficiente de solubilidade e o fármaco precipita-se no local de administração, o que determina o depósito da substância ativa na massa muscular e uma absorção muito lenta.

Suspensões

A administração de uma suspensão num tecido resulta, em geral, num depósito da substância no local da aplicação, o que se traduz numa dissolução e numa absorção lentas e, conseqüentemente, numa ação prolongada do medicamento.

O Quadro 3-6 apresenta, por ordem decrescente, a velocidade de absorção das diferentes formas farmacêuticas nas quais as preparações injetáveis se podem apresentar.

QUADRO 3-6 · VELOCIDADE DE ABSORÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS PARENTÉRICAS

Solução aquosa > suspensão aquosa > solução oleosa > suspensão oleosa

3.5. TOLERÂNCIA À PREPARAÇÃO INJETÁVEL

O desconforto, a dor ou a inflamação que por vezes ocorrem aquando da administração, ou nos momentos subsequentes à mesma, em geral não se devem à picada, já que os tecidos atingidos (subcutâneo e muscular) são pouco inervados, mas sim às características físico-químicas do próprio fármaco ou da formulação.

Como exemplo, pode referir-se o incómodo doloroso no local de injeção manifestado aquando da administração de ampicilina ou vitamina B12, que se deve ao próprio fármaco.

Quanto à formulação, os efeitos indesejáveis são frequentemente atribuídos às características dos veículos utilizados ou mesmo de adjuvantes.

- › O afastamento da neutralidade do pH (para < 4 ou > 8) ou da isotonicidade em soluções aquosas é uma das causas de irritação, inflamação e dor.
- › As preparações com cossolventes, geralmente viscosas, em regra causam desconforto, sendo tanto mais incômodas quanto menor porção de água estiver presente na formulação.
- › A administração de suspensões (aquosas ou oleosas) pode ser mais dolorosa que a administração de soluções, já que aquelas são mais espessas.
- › A viscosidade do óleo usado na solução oleosa é um fator a considerar. Quanto mais fluida (menos viscosa) a preparação, melhor a tolerância local (menor dor).

A absorção tecidual de preparações com solvente ou veículo oleoso é bastante lenta, podendo mesmo, em certas circunstâncias, não ocorrer e conduzir à formação de nódulos de corpo estranho, a que se dá o nome de oleomas, abscessos frios ou abscessos asséticos.

A administração de medicamentos injetáveis com veículos oleosos obtidos a partir de cereais (p. ex., trigo) ou frutos secos (p. ex., amendoim) deve ser ponderada se prescrita a indivíduos com alergias conhecidas.

3.6. ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO DOS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

Quando se preparam medicamentos injetáveis, a escolha do material de acondicionamento primário é de particular importância. Estes apresentam-se em diferentes tipos de acondicionamento:

- › Seringa para injetáveis (unidades de injeção descartável pré-carregada);
- › Ampola;
- › Frasco para injetáveis.

Os recipientes são fabricados, sempre que possível, em material suficientemente transparente para permitir a verificação visual do conteúdo, salvo nos implantes e noutros casos justificados e autorizados.

Os recipientes podem ser de vidro ou de plástico (como polietileno e cloreto de polivinilo). O vidro pode ser incolor ou corado (frequentemente âmbar), consoante a preparação necessite ou não de ser protegida da ação da luz.

Qualquer que seja o material usado, deve garantir-se não só que ele é inativo, isto é, que não existem cedências do recipiente à preparação nele acondicionada, mas também que não permite a difusão dos constituintes da preparação no recipiente ou através dele, bem como a entrada de substâncias estranhas.

A integridade e a estanquidade do acondicionamento devem ainda impedir a penetração de qualquer agente contaminante e assegurar a estabilidade microbiológica durante o período de utilização da preparação. Assim, além dos recipientes destinados a conter líquidos, deve ainda considerar-se a sua selagem. Quando se trata de vidro, a selagem pode ser conseguida através de fusão ou usando uma tampa de borracha, *teflon* ou elastómero, permitindo, neste último caso, a retirada de todo o conteúdo ou de parte dele sem ser deslocado.

Para alguns medicamentos, há **unidades de injeção descartável (seringa pré-carregada)** (Figura 3-1 A), dispositivos que contêm uma dose única do medicamento a administrar. Em geral, a dose está pronta a ser administrada, exceto se for necessário proceder-se à reconstituição (p. ex., Zostavax®).

É importante confirmar atentamente o medicamento e a dosagem que vai ser administrada, pois, em geral, estes dispositivos são muito semelhantes.

Outros recipientes destinados a acondicionar medicamentos injetáveis são as ampolas e os frascos para injetáveis.

A **ampola** (Figura 3-1 B) é um recipiente de vidro com gargalo, fechado por fusão, e concebido para ser quebrado com uma leve pressão. Acondiciona um conteúdo líquido, em dose única, pronto a administrar, ou veículo ou solvente para reconstituição. Um anel colorido em redor do gargalo ou um ponto numa zona específica indicam o local onde a ampola foi previamente entalhada para se quebrar facilmente. Em condições normais, o seu conteúdo é facilmente aspirável. Está disponível em tamanhos que variam de 1 a 10 ou mais mililitros.

Os **frascos para injetáveis** (em inglês, *vial*) (Figura 3-1 C) são utilizados quando as substâncias neles contidas, líquido ou pó, exigem tratamento térmico após acondicionamento (p. ex., esterilização ou liofilização). O recipiente é selado com uma tampa de bor-

FIGURA 3-1 • RECIPIENTES PARA MEDICAMENTOS INJETÁVEIS



racha e envolvido por uma cápsula de plástico ou por uma anilha de metal; pode conter dose única ou doses múltiplas de medicamento.

Uma vez que o acondicionamento do medicamento no frasco é feito em vácuo, forma-se um sistema fechado, que, para permitir retirar a preparação mais facilmente, exige a injeção do volume de ar correspondente à dose a administrar.

Os frascos de dose única geralmente não contêm conservantes. Por esta razão, é expectável que sejam usados imediatamente após a abertura e de seguida descartados.

As preparações de veículo aquoso, acondicionadas em frasco para injetáveis de múltiplas doses (o que significa aquele será usado várias vezes), contêm geralmente um conservante apropriado para prevenir a contaminação da preparação aquando da recolha de uma dose através da agulha nele introduzida.

Ao usar um frasco para injetáveis multidose, deve confirmar-se a validade da preparação após abertura do frasco (no RCM) e anotar-se no rótulo a data em que o frasco foi aberto.

Bibliografia

- Akers, M. J. (2013). Parenteral preparations. In Allen, Jr L. V. (coord.). *Remington: The science and practice of pharmacy* (22.^a ed.). The Pharmaceutical Press.
- Cetemed (2001), *Formulário galénico português* (vol. 1). Associação Nacional das Farmácias.
- Cetemed (2005), *Formulário galénico português* (vol. 2). Associação Nacional das Farmácias.
- Falcão A. J. (2006). Farmacocinética. In Guimarães S., Moura D., Silva P. (coords.). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (5.^a ed.). Lisboa: Porto Editora.
- Guia de preparação e administração de medicamentos por via parentérica*. Disponível em: http://www.injectaveis.com/vias_administracao.html. Consultado em maio de 2014.
- Neutel, F. (2005). *DCI/DFT Vademecum – DCI em português*. INFARMED.
- Potter, P. A., Perry, A. G., Stockert, P., Hall, A., & Ochs, G. (coords.) (2014). *Fundamentals of nursing* (8.^a ed.). Mosby.
- Prista, L. V. N., Morgado, R., Alves, A. (2003). *Técnica farmacêutica e farmácia galénica* (7.^a ed.). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.

4

ANAFILAXIA RELACIONADA COM MEDICAMENTOS

MARA PEREIRA GUERREIRO
FILIPA SEMEDO
FILIPE INÁCIO

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- › Definir anafilaxia;
- › Descrever mecanismos indutores de anafilaxia e seus agentes desencadeantes;
- › Enquadrar a epidemiologia das reações anafiláticas, designadamente as que dizem respeito aos medicamentos;
- › Discutir a apresentação clínica da anafilaxia;
- › Apresentar fatores de risco para a anafilaxia grave ou fatal;
- › Discutir o tratamento farmacológico das reações anafiláticas.

Estão publicadas várias definições de anafilaxia, destaca-se uma destas definições no Quadro 4-1. É importante ter presente que a anafilaxia é uma das reações agudas sistêmicas que podem ocorrer na sequência da administração de vacinas e injetáveis. Embora menos frequente que outras reações adversas, como a reação vasovagal, pode estar associada a risco de vida. A literatura técnico-científica é consensual quanto à necessidade de todos os profissionais de saúde que administrem vacinas (e outros medicamentos injetáveis) estarem alerta no sentido de reconhecerem manifestações clínicas suspeitas de anafilaxia e atuarem em conformidade.

QUADRO 4-1 · DEFINIÇÃO DE ANAFILAXIA¹

Anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistêmica aguda, potencialmente fatal, com mecanismos, apresentação clínica e gravidade variáveis, que resulta da libertação súbita de mediadores dos mastócitos e basófilos.

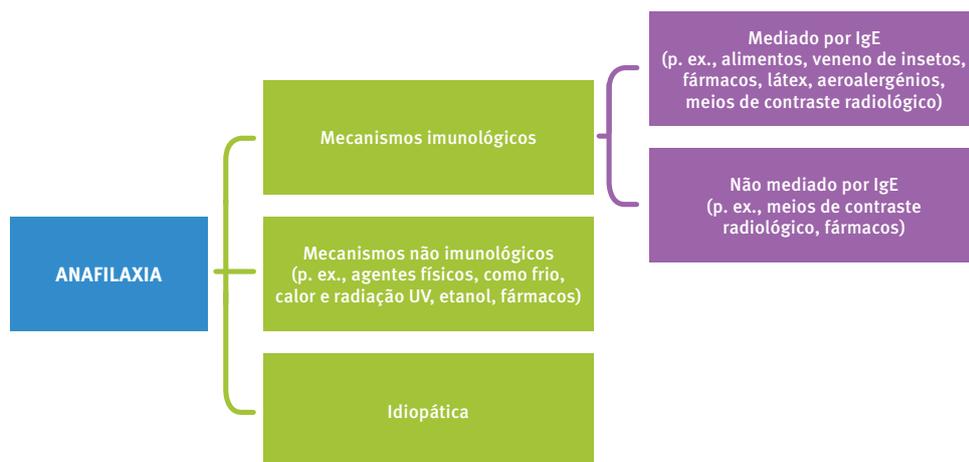
¹ Adaptado de Lieberman *et al.* (2010).

4.1. FISIOPATOLOGIA

As reações anafiláticas são na sua maioria reações imunológicas mediadas por anticorpos IgE contra o agente desencadeante (Figura 4-1). O mecanismo IgE-dependente clássico caracteriza-se por ligações cruzadas entre os recetores de alta afinidade para a IgE (FCεRI) nos mastócitos e basófilos. O mecanismo não IgE-dependente pode estar associado a imunocomplexos ou a recrutamento de mediadores, como o complemento e a cascata da coagulação.

As reações anafiláticas podem ainda ser induzidas por mecanismos não imunológicos, através da ativação direta dos mastócitos. Nestes casos, incluem-se fatores físicos, como o calor ou o frio, e fármacos, como os opioides e a vancomicina, que induzem uma desgranulação direta daquelas células. A anafilaxia classifica-se como idiopática quando não é possível identificar um agente desencadeante após extensa investigação (incluindo determinação dos níveis séricos de IgE para alérgenos óbvios e ocultos e, quando indicado, testes cutâneos e provas de provocação). A anafilaxia idiopática constitui um diagnóstico de exclusão.

FIGURA 4-1 • MECANISMOS INDUTORES DA ANAFILAXIA E AGENTES DESENCADEANTES²



² Com base em Simons (2011).

Tradicionalmente o termo «anafilaxia» estava reservado para reações mediadas por IgE, utilizando-se a designação «reações anafilatoídes» para manifestações independentes de IgE. A classificação apresentada na Figura 4-1 reflete a nomenclatura proposta pela World Allergy Organization (WAO) em 2004, que veio substituir o termo «reações anafilatoídes» por «anafilaxia não alérgica», ou seja, qualquer reação anafilática por mecanismo não imunológico. A WAO recomenda a utilização do termo «anafilaxia alérgica» para reações de base imunológica (mediadas ou não por IgE). Esta mudança, apesar de não receber aclamação universal³, fundamenta-se no facto de as manifestações clínicas em reações anafiláticas alérgicas e não alérgicas serem semelhantes ou mesmo indistinguíveis.

Os fármacos podem induzir reações anafiláticas através de vários mecanismos, conforme está patente na Tabela 4-1.

TABELA 4-1 · EXEMPLOS DE FÁRMACOS ASSOCIADOS A REAÇÕES ANAFILÁTICAS⁴

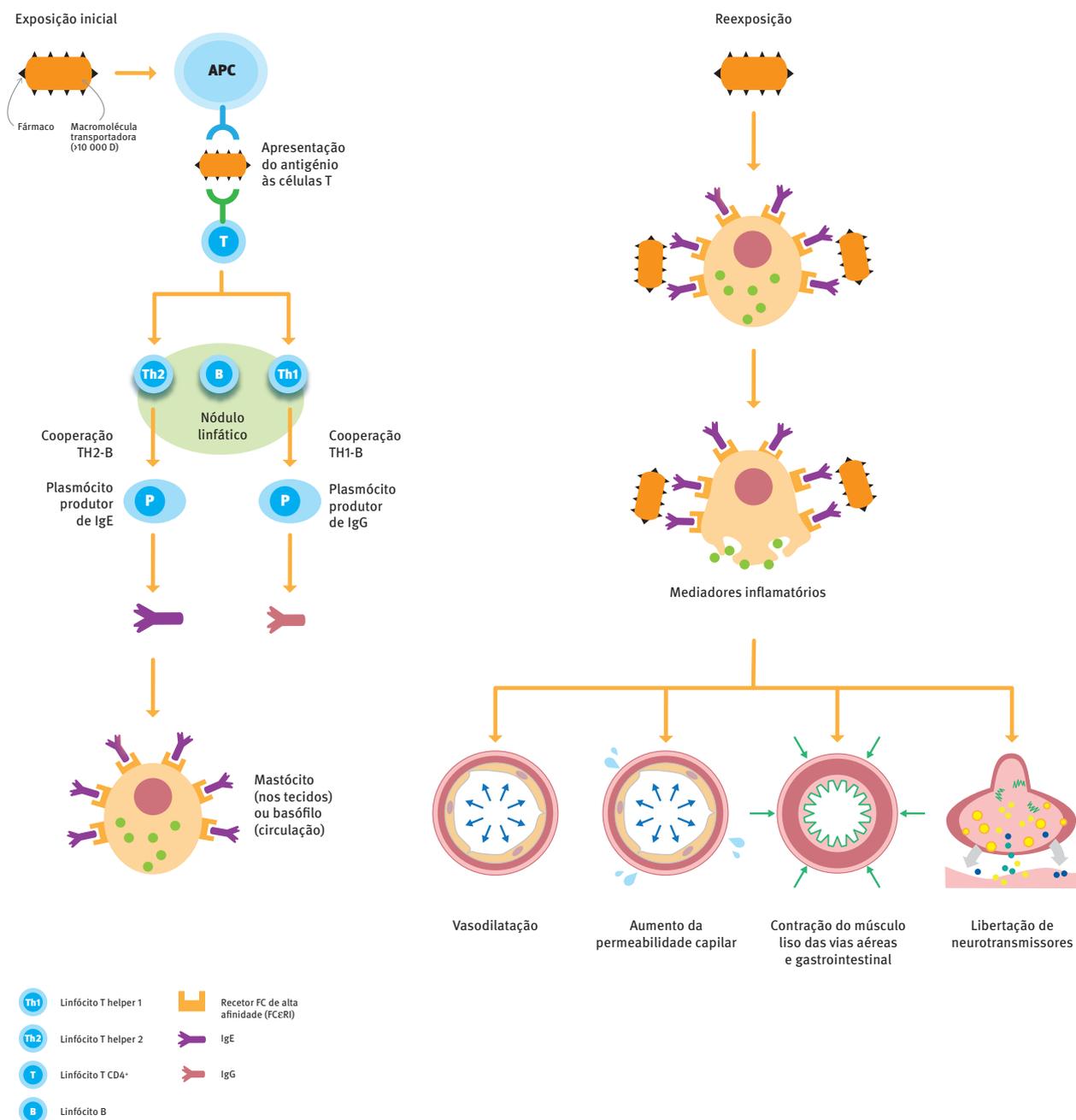
MECANISMO IMUNOLÓGICO MEDIADO POR IGE	MECANISMO IMUNOLÓGICO NÃO MEDIADO POR IGE	MECANISMO NÃO IMUNOLÓGICO
<ul style="list-style-type: none"> › AINE › Anticorpos monoclonais › Anestésicos › Penicilinas › Cefalosporinas › Quinolonas › Vacinas 	<ul style="list-style-type: none"> › AINE › Anticorpos monoclonais › Dextranos › Vacinas 	<ul style="list-style-type: none"> › Analgésicos opioides › Vancomicina

A Figura 4-2 relaciona os mediadores envolvidos na anafilaxia com as manifestações clínicas associadas. Conforme já foi referido, as reações anafiláticas envolvem a desgranulação dos mastócitos e dos basófilos, com a libertação de mediadores e de substâncias quimiotáticas e a resposta celular subsequente, condicionando determinados efeitos clínicos. A IL-4 e IL-13 são citocinas importantes no mecanismo de anafilaxia.

³ A este respeito, *vide* Baldo & Pham (2013). Para comparação entre a classificação da WAO e reações anafiláticas/anafilatoídes ver Lieberman (2014).

⁴ Baseado em Baldo & Pham (2013); DGS (2012); Packey & McConaha (2012) e Simons *et al.* (2011).

FIGURA 4-2 • MEDIADORES E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA ANAFILAXIA MEDIADA POR IGE



Os eventos fisiopatológicos dependentes da libertação destes mediadores conduzem a espasmo do músculo liso (a nível brônquico, coronário e trato gastrointestinal), a aumento da permeabilidade vascular e a vasodilatação, a estimulação das terminações nervosas, com ativação reflexa das vias eferentes vagais, e a depressão miocárdica. Assim, podem surgir sinais e sintomas como eritema, urticária e angioedema, sibilos e queda da pressão arterial, podendo desencadear-se choque com componente distributivo e hipovolémico em concomitância. A contração do músculo liso gastrointestinal pode provocar náuseas, vômitos e diarreia. A isquemia miocárdica pode igualmente ser uma consequência.

A Tabela 4-2 apresenta a atividade fisiopatológica de mediadores relevantes na anafilaxia. Muitos dos mediadores referidos são capazes de levar à ativação de outras vias inflamatórias. A cininogenase mastocitária e a calicreína basófila podem ativar o sistema cinina. A triptase pode ativar a cascata do complemento, clivando o fibrinogénio, com potenciais consequências clínicas, como angioedema, hipotensão e coagulação intravascular disseminada. Os agentes quimiotáticos têm a capacidade de prolongar e intensificar a reação por ativação eosinofílica e de outras células.

TABELA 4-2 · ATIVIDADE FISIOPATOLÓGICA DE MEDIADORES NA ANAFILAXIA

MEDIADORES	ATIVIDADE FISIOPATOLÓGICA
Histamina, leucotrienos, tromboxano, prostaglandinas, fator ativador de plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> › Contração do músculo liso › Secreção mucosa › Vasodilatação › Aumento da permeabilidade vascular › Ativação de neurónios nociceptivos › Adesão plaquetária › Ativação eosinofílica
Triptase, quimase, carboxipeptidase, catepsina G	<ul style="list-style-type: none"> › Ativação do complemento › Quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos › Ativação e desgranulação mastocitária › Clivagem de neuropéptidos › Conversão da angiotensina I em II
Heparina, sulfato de condroitina	<ul style="list-style-type: none"> › Anticoagulação › Inibição do complemento › Ligação de fosfolipase A2 › Quimiotaxia de eosinófilos
Quimiocinas, fatores quimiotáticos de eosinófilos	<ul style="list-style-type: none"> › Quimiotaxia de células
TNF- α e fator nuclear $\kappa\beta$	<ul style="list-style-type: none"> › Produção de fator ativador de plaquetas

Por outro lado, há mediadores que se contrapõem aos eventos fisiopatológicos da anafilaxia. A heparina modula a atividade da triptase, inibindo a coagulação, e impede a ativação do complemento. A quimase converte a angiotensina I em angiotensina II, independente da enzima conversora da angiotensina, e assim, teoricamente, melhora a resposta compensatória à hipotensão. Todavia, estes efeitos podem ser deletérios no sentido de causarem vasoconstrição coronária. A própria ativação celular, especialmente eosinofílica, pode ser responsável pela recorrência de sintomas numa fase mais tardia, condicionando a resposta bifásica (Quadro 4-2) que pode surgir numa reação anafilática.

QUADRO 4-2 - ANAFILAXIA BIFÁSICA

Recorrência de manifestações após aparente resolução do episódio anafilático inicial, sem que haja exposição adicional ao agente desencadeante. Ocorre até cerca de um quinto dos episódios de anafilaxia, tipicamente 8 a 10 horas após a resolução inicial das manifestações, embora estejam descritas recorrências até 72 horas.

Os diversos mediadores implicados na reação anafilática têm ações sobreponíveis e com importância clínica similar e podem contribuir para o desenvolvimento de **choque anafilático**. Todavia, para que este se desenvolva, são necessários mecanismos mais complexos, que causam hipotensão e vasoplegia. No choque anafilático, há uma profunda redução do tônus vascular e extravasão de fluidos. O resultante misto de choque hipovolêmico e distributivo concorre com redução do volume intravascular (hipovolemia) secundariamente à extravasão para os tecidos, resultando em diminuição do retorno venoso ao coração (Tabela 4-3). A revisão de Brown (2007) indica a presença de depressão da função miocárdica, havendo então uma componente de choque cardiogênico.

TABELA 4-3 - MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS NO CHOQUE ANAFILÁTICO

Extravasão de fluido	› Hemoconcentração, hipovolemia, diminuição do retorno venoso, que conduz à diminuição das pressões de enchimento e à redução do débito cardíaco.
Venodilatação	› Diminuição do retorno venoso.
Alteração da contratilidade miocárdica e redução do retorno venoso	› Diminuição do débito cardíaco.
Bradicardia relativa	› Diminuição do débito cardíaco.

Aumento transitório da resistência vascular pulmonar	› Diminuição do débito cardíaco pela obstrução do retorno venoso às cavidades cardíacas esquerdas.
Dilatação arteriolar precoce	› Aumento da pressão de pulso e hipotensão.
Contração arteriolar tardia	› Aumento da resistência vascular sistêmica.

4.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência exata da anafilaxia é desconhecida. Uma revisão sistemática sobre a epidemiologia da anafilaxia na Europa (Panesar *et al.*, 2013) concluiu que a taxa de incidência «por todas as causas» variava entre 1,5 e 7,9 por 100 000 pessoas/ano. Este trabalho indica que a incidência da anafilaxia parece estar a aumentar, embora tal possa dever-se a fatores como alterações na definição clínica ou a critérios de apresentação e não necessariamente a um aumento do número de episódios. Foi calculada por Panesar *et al.* uma prevalência de 0,3% (IC 0,1 a 0,5), o que significa que cerca de 1 em cada 300 europeus sofre um episódio de anafilaxia ao longo da vida. Sublinhe-se, contudo, que as estimativas podem variar entre grupos etários e entre regiões geográficas. Estes autores identificaram taxas de fatalidade associada à anafilaxia iguais ou inferiores a 0,0001%.

As estimativas obtidas por Panesar *et al.* são inferiores às de um estudo previamente publicado (Lieberman *et al.*, 2006). Estes autores obtiveram uma taxa de incidência de 50 a 2000 episódios por 100 000 pessoas/ano, com uma prevalência ao longo da vida de 0,05 a 2%. Estas discrepâncias podem ser explicadas pelo desenho das revisões (Lieberman *et al.* incluíram estudos não europeus e publicados antes do ano 2000) e por outros fatores, como diferenças nos critérios de diagnóstico.

Independentemente das estimativas, salienta-se que a anafilaxia não pode ser considerada um fenómeno raro, sendo claramente subestimada, devido a limitações no diagnóstico, no registo e na notificação.

Os medicamentos são considerados um dos principais desencadeantes de anafilaxia na idade adulta, enquanto os alimentos são precipitantes mais comuns em crianças, adolescentes e jovens adultos. A Tabela 4-4 resume os fármacos mais frequentemente envolvidos em reações anafiláticas em Portugal. Tanto o estudo de Faria *et al.* (2012) como o de Ribeiro-Vaz e colaboradores (2013) se basearam na notificação espontânea de reações anafiláticas; contudo, incidiram sobre períodos distintos (2007 a 2010 e 2000 a 2010, respetivamente) e sobre diferentes sistemas de notificação (respetivamente,

sistema nacional de notificação de anafilaxia, da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, e sistema nacional de farmacovigilância). No estudo de Faria *et al.*, os principais AINE envolvidos foram o ácido acetilsalicílico, o diclofenac, o ibuprofeno e o metamizol. Na esmagadora maioria dos casos (81,1%), os antibióticos implicados foram os betalactâmicos. Em geral, os dados portugueses estão de acordo com a literatura internacional, que aponta os antibióticos (em especial, os betalactâmicos) e os AINE como os grupos de fármacos mais frequentemente envolvidos em reações anafiláticas.

TABELA 4-4 · FÁRMACOS MAIS FREQUENTEMENTE ENVOLVIDOS EM REAÇÕES ANAFILÁTICAS EM PORTUGAL

ESTUDO DE FARIA <i>ET AL.</i> , 2012 (percentagem de reações anafiláticas notificadas) n = 313	ESTUDO DE RIBEIRO-VAZ, MARQUES, DEMOLY, POLÓNIA & GOMES (2013) (percentagem de reações anafiláticas notificadas) n = 918
AINE (47,9%)	Antibióticos (16,7%)
Antibióticos (35,5%)	AINE e paracetamol (13,4%)
Anestésicos (6,1%)	Antineoplásicos (12,3%)
Antineoplásicos (2,9%)	Imunomoduladores (9,3%)
Corticosteroides (1,6%)	Vacinas (6,5%)
Analgésicos (1,6%)	Meios de contraste radiográficos (4,4%)
Inibidores da bomba de prótons (1,3%)	Anti-hipertensivos (2,5%)
Vitaminas (1,3%)	Psicoléticos + psicoanaléticos (2,3%)
Produtos de contraste iodado (0,96%)	Antidarrítmicos (1,9%)
Vacinas (0,6%)	Anticonvulsivantes e antiepiléticos (1,5%)

Os quadros de anafilaxia associados a vacinas são relativamente raros e frequentemente causados por outros constituintes das vacinas que não o antigénio, como a gelatina e substâncias presentes em quantidades vestigiais. Um estudo norte-americano (Kelso, 2009), que utilizou bases de dados clínicas, estimou um risco de anafilaxia de 0,65 a 1,53 por milhão de doses de vacinas. Com base no consumo anual naquele país, os autores estimaram a ocorrência de 150 a 350 casos de anafilaxia induzida por vacinas por ano.

Em Portugal, a maior parte das notificações de reações anafiláticas relacionada com medicamentos em crianças deve-se a vacinas e a imunoglobulinas (Ribeiro-Vaz *et al.*, 2013).

4.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os quadros anafiláticos podem cursar com múltiplas combinações de cerca de 40 sinais ou sintomas de cinco aparelhos ou sistemas (Tabela 4-5). A anafilaxia nem sempre é fácil de reconhecer. O padrão de envolvimento dos vários sistemas é variável entre indivíduos e mesmo entre vários episódios de anafilaxia no mesmo indivíduo.

TABELA 4-5 · SINAIS E SINTOMAS DA ANAFILAXIA⁵

APARELHO OU SISTEMA	EXEMPLO
Pele e mucosas (presentes até 90% dos casos)	<ul style="list-style-type: none"> › Urticária, eritema, angioedema*, prurido › Prurido, eritema e edema periorbitários, eritema conjuntival, lacrimejo › Edema dos lábios, da língua e da úvula
Respiratório (presentes até 70% dos casos)	<ul style="list-style-type: none"> › Trato respiratório superior: rinite (congestão nasal, rinorreia aquosa, prurido nasal e espirros), prurido e aperto da orofaringe, estridor**, disfonia/rouquidão › Trato respiratório inferior: tosse, pieira***, aumento da frequência respiratória, dispneia, constrição torácica
Cardiovascular (presentes até 45% dos casos)	<ul style="list-style-type: none"> › Hipotensão › Taquicardia (pulso rápido e fraco), bradicardia (menos comum), palpitações e perda de conhecimento, paragem cardiovascular
Gastrointestinal (presentes até 45% dos casos)	<ul style="list-style-type: none"> › Dificuldade em deglutir, gosto metálico, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal
Nervoso central (presentes até 15% dos casos)	<ul style="list-style-type: none"> › Agitação, alterações do comportamento, tonturas, cefaleia, sensação de morte iminente

* Edema circunscrito, que se origina nas camadas profundas da pele e das submucosas e que pode atingir tanto a pele (dedos, lábios, pálpebras ou pênis), como a árvore respiratória (laringe) ou a língua.

** Ruído agudo, audível na inspiração, provocado pela obstrução parcial da laringe ou da traqueia.

*** Ruído audível junto dos doentes e pelos doentes com obstrução na árvore traqueobrônquica.

⁵ Com base em Kemp (2012), Simons & Camargo (2014) e Simons *et al.* (2011).

Tipicamente, a anafilaxia inclui manifestações de dois ou mais dos aparelhos e sistemas descritos previamente, embora esta possa ser diagnosticada quando exista apenas hipotensão subsequente à exposição acidental a um alergénio conhecido (p. ex., picada de inseto). O diagnóstico médico da anafilaxia é feito com base em qualquer dos três seguintes critérios (Sampson *et al.*, 2006):

- ▶ Início agudo (minutos a horas) de envolvimento cutâneo, das mucosas ou de ambos (p. ex., máculo-pápulas generalizadas, prurido ou eritema, angioedema dos lábios, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes quadros:
 - Compromisso respiratório (p. ex., dispneia, pieira-broncospasmo, estridor, hipoxemia);
 - Diminuição da pressão arterial ou sintomas associados a disfunção de órgão (p. ex., hipotonia com colapso, síncope, incontinência de esfínteres).

- ▶ Duas ou mais das seguintes manifestações, que surgem rapidamente após a exposição a um alergénio suspeito para o doente em questão (minutos a horas):
 - Envolvimento cutâneo/mucosas (p. ex., máculo-pápulas generalizadas, prurido ou eritema, angioedema dos lábios, da língua ou da úvula);
 - Compromisso respiratório (p. ex., dispneia, pieira-broncospasmo, estridor, hipoxemia);
 - Diminuição da pressão arterial ou sintomas associados a disfunção de órgão (p. ex., hipotonia com colapso, síncope, incontinência de esfínteres);
 - Sintomas gastrointestinais persistentes (p. ex., dor abdominal e vômitos).

- ▶ Diminuição da pressão arterial após a exposição a um alergénio suspeito para o doente em questão (minutos a horas):
 - Crianças: pressão arterial baixa (consoante o percentil) ou decréscimo superior a 30% da pressão arterial sistólica (PAS);
 - Adultos: pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou decréscimo superior a 30% do basal.

Estes critérios foram posteriormente validados por estudos clínicos e epidemiológicos (Simons *et al.*, 2014).

A apresentação temporal da anafilaxia é afetada por vários fatores (Quadro 4-3). Tipicamente a anafilaxia caracteriza-se por um início súbito (minutos a algumas horas após o contacto com o agente desencadeante), por rápida progressão das manifestações e por resolução das manifestações clínicas em minutos a horas. Não há uma sequência previsível para o envolvimento dos vários órgãos ou sistemas. Quanto mais precoce for o início

das manifestações após a exposição ao agente desencadeante, maior é a probabilidade de a reação anafilática ser grave e potencialmente fatal. A urticária e o angioedema são as manifestações mais comuns da anafilaxia, mas podem estar ausentes ou ter início mais tardio, especialmente na anafilaxia de progressão rápida.

QUADRO 4-3 · EXEMPLOS DE FATORES QUE AFETAM A APRESENTAÇÃO TEMPORAL DO QUADRO ANAFILÁTICO

› Via pela qual o agente desencadeante entra em contacto com o organismo

No caso dos medicamentos, quando administrados por via parentérica, tendem a precipitar os sintomas em segundos a minutos; por via oral, os sintomas iniciam-se em minutos a 1 ou 2 horas (há várias exceções a esta regra).

› Tipo de alergénio envolvido

Na anafilaxia mediada por IgE, os alergénios proteicos desencadeiam sintomas 1 a 2 horas após o contacto, enquanto os alergénios carbo-hidratos dão origem a sintomas que tipicamente surgem entre 4 e 6 horas após o contacto.

A gravidade da reação anafilática é variável. Uma das classificações mais difundidas categoriza-a como ligeira, moderada e grave (Brown, 2004). Segundo esta abordagem, a anafilaxia ligeira cursa apenas com manifestações mucocutâneas; no outro extremo, a anafilaxia grave caracteriza-se por hipoxia, hipotensão e compromisso neurológico.

A anafilaxia ligeira pode resolver-se espontaneamente devido a uma resposta compensatória endógena, que inclui mediadores como a adrenalina e a angiotensina II, ou progredir em minutos para compromisso respiratório, cardiovascular e morte. No início de um quadro anafilático, não é possível prever a sua gravidade, a rapidez da sua progressão ou a sua duração, nomeadamente o aparecimento de reações bifásicas ou prolongadas (Quadro 4-4). Pensa-se que as reações bifásicas aumentam o risco de anafilaxia fatal.

QUADRO 4-4 · ANAFILAXIA PROLONGADA

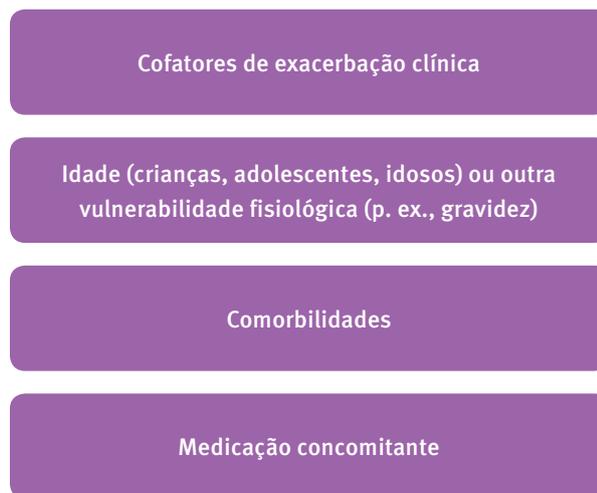
Reação anafilática que dura horas ou dias, apesar da instituição de tratamento agressivo.

O risco de reações anafiláticas pode ser minimizado se, previamente à administração, for pesquisada a existência de antecedentes de reações de hipersensibilidade através de um questionário de avaliação (Anexos II e III).

4.4. FATORES DE RISCO PARA A REAÇÃO ANAFILÁTICA GRAVE OU FATAL

Vários fatores podem influenciar a gravidade dos sinais e dos sintomas, bem como a resposta ao tratamento em doentes com anafilaxia. Distinguem-se ainda cofatores de exacerbação clínica, como a febre, o stresse emocional, infecções agudas (p. ex., infecção do trato respiratório superior) e o período pré-menstrual. Discutem-se seguidamente alguns fatores de risco com maior relevância para farmácia comunitária.

FIGURA 4-3 · FATORES DE RISCO PARA A ANAFILAXIA GRAVE OU FATAL



A idade é um fator de risco por diferentes razões. Nos lactentes e nas crianças de tenra idade, a anafilaxia pode ser difícil de reconhecer, nomeadamente pela incapacidade ou pela dificuldade em descrever os sintomas. Importa relembrar que a medição da pressão arterial em crianças requer uma braçadeira de tamanho apropriado e conhecimento para interpretar os valores obtidos, que, por norma, são mais baixos que nos adultos. Na comunidade, os adolescentes são vulneráveis a recorrências da anafilaxia pela adoção de comportamentos de risco (p. ex., não evitar o alérgeno) e por não transportarem consigo autoinjetores de adrenalina. O aumento do risco de anafilaxia grave ou fatal nos idosos prende-se com a existência de doença cardiovascular (conhecida ou subclínica) e com os medicamentos utilizados no seu tratamento.

De entre as **comorbilidades**, salienta-se o seguinte:

- › A asma persistente é um fator de risco para a anafilaxia e está também associada a um aumento de risco de fatalidade, especialmente em adolescentes e em adultos jovens com a doença mal controlada;
- › A doença cardiovascular é um importante fator de risco para reações anafiláticas fatais a partir da meia-idade;
- › Outras doenças respiratórias, como doença pulmonar obstrutiva crónica ou pneumonia, são também fatores de risco para a gravidade ou para a fatalidade da reação anafilática em idosos.

Em indivíduos com doença cardíaca isquémica e cardiomiopatias, o número de mastócitos presentes no coração e a sua densidade estão aumentados; estas células estão também presentes nas placas de aterosclerose. No decurso de um episódio anafilático, a libertação de histamina, de leucotrienos e de outros mediadores dos mastócitos cardíacos contribui para a vasoconstrição e para o espasmo das artérias coronárias.

São vários os **medicamentos** que aumentam o risco de reação anafilática grave ou fatal, podendo também interferir com a resposta ao tratamento:

- › Bloqueadores adrenérgicos alfa (p. ex., tansulosina): podem diminuir o efeito dependente da ativação dos recetores alfa pela adrenalina endógena ou exógena;
- › Bloqueadores adrenérgicos beta (p. ex., atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol): estão descritos numerosos casos de anafilaxia grave ou refratária ao tratamento em doentes medicados com estes fármacos, incluindo quando administrados por via oftálmica. Nestes doentes, o efeito betaestimulante da adrenalina endógena ou exógena a nível cardíaco e respiratório pode ser comprometido pelos bloqueadores beta. Por outro lado, ao administrar adrenalina, não há contraposição à resposta adrenérgica alfa, o que pode levar a hipertensão paradoxal e ao risco de hemorragia cerebral;
- › Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA): bloqueiam o efeito da angiotensina, que produziria uma resposta compensatória, e inibem a degradação das cininas, que estão envolvidas no aparecimento de sinais e sintomas.

Note-se que qualquer fator que se traduza em incapacidade ou dificuldade em descrever sintomas (p. ex., doenças cognitivas, redução da acuidade visual ou auditiva) pode atrasar o reconhecimento da anafilaxia e, conseqüentemente, contribuir para a sua maior gravidade.

O consumo de álcool, de medicamentos com ação sedativa ou hipnóticos, de anti-depressivos e de anti-histamínicos H1 de primeira geração pode interferir com o reconhecimento dos sintomas e com a capacidade de os descrever. Por exemplo, os sinais e sintomas cutâneos podem estar ausentes em indivíduos sujeitos a terapêutica com anti-histamínicos H1.

O questionário de avaliação, aplicado na fase pré-administração (Anexos II e III), permite a recolha de dados importantes para ajudar a gerir uma suspeita de anafilaxia, como sejam comorbilidades e medicação concomitante. Estes dados devem ser transmitidos à emergência médica aquando do pedido de ajuda.

4.5. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ANAFILAXIA

A terapêutica da anafilaxia integra um conjunto de medidas que incluem a administração de medicamentos e o posicionamento do doente. Este último aspeto e a importância de aspetos organizacionais (p. ex., existência de um procedimento escrito para atuação em caso de suspeita de anafilaxia) serão discutidos no Capítulo 7. Nesta secção aborda-se apenas o tratamento farmacológico da anafilaxia, particularmente nos aspetos mais relevantes para a farmácia comunitária. Embora o oxigénio seja um gás medicinal, optou-se por discuti-lo separadamente (Capítulo 7).

O tratamento farmacológico da anafilaxia assenta num arsenal que se encontra resumido no Quadro 4-5. O papel de alguns destes fármacos será abordado seguidamente. A discussão da gestão da anafilaxia que não responde ao tratamento inicial ou do choque anafilático está fora do âmbito deste capítulo. Por exemplo, nestas circunstâncias, a adrenalina é utilizada por via IV em doses mais elevadas do que no tratamento inicial.

QUADRO 4-5 · EXEMPLOS DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ANAFILAXIA⁶

- › **Adrenalina**
- › **Agonistas adrenérgicos beta-2**
- › Anti-histamínicos H1 e H2
- › Correção da volemia, preferencialmente com cloreto de sódio a 0,9%
- › Glucagon
- › **Glucocorticoides**
- › Em caso de falência da adrenalina, outros vasopressores (p. ex., dopamina)

Indivíduos sob terapêutica com bloqueadores beta têm maior risco de desenvolver anafilaxia grave ou refratária. Se a adrenalina não for eficaz nestes doentes, pode ser necessário recorrer a glucagon, um polipéptido com efeito inotrópico e cardiotrópico positivo, a fármacos anticolinérgicos (p. ex., atropina, em doentes com bradicardia persistente, e ipratrópio, em doentes com broncospasma resistente à adrenalina) e/ou a corretores da volemia.

É ainda escassa a evidência proveniente de ensaios aleatorizados e controlados (EAC) sobre o tratamento da anafilaxia. Por exemplo, as revisões sistemáticas de Choo e colegas (2010, 2013) não encontraram, até 2011, ensaios aleatorizados ou quase-aleatorizados, comparando regimes de glucocorticoides com um controlo (placebo, adrenalina, anti-histamínico ou uma combinação destes fármacos). Sheik e colaboradores (2007) depararam-se com idêntica dificuldade sobre regimes com anti-histamínicos H1. Mais recentemente, Nurmatov *et al.* (2014) também não foram bem-sucedidos a identificar ensaios controlados (contra placebo ou sem nenhuma intervenção) no que respeita aos regimes com anti-histamínicos H2.

A adrenalina é um dos fármacos mais bem estudados no tratamento da anafilaxia, estando fundamentada em evidência mais sólida do que os regimes com anti-histamínicos e glucocorticoides. Na revisão sistemática de Sheik *et al.* (2009) sobre os regimes com adrenalina, os autores reconhecem a necessidade de EAC, mas apontam óbvias dificuldades à sua realização em indivíduos que sofram um episódio anafilático. Primeiramente, levantam-se considerações éticas, uma vez que a anafilaxia pode ser fatal em poucos minutos, e o atraso na administração de adrenalina está associado a fatalidades.

⁶ A negrito, indicam-se fármacos considerados obrigatórios em farmácia comunitária, segundo a Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro.

Não existe assim genuína incerteza sobre os benefícios deste regime (princípio da *equipoise*), o que obsta, em termos éticos, à realização de um ensaio clínico que utilize como comparador um placebo. Acresce que os episódios anafiláticos são imprevisíveis, diferem na sua gravidade e ocorrem com frequência fora de ambientes de prestação de cuidados de saúde, tornando-se difícil, senão impossível, obter medidas de resultado (*endpoints*) basais e durante os episódios. A adrenalina é assim recomendada como tratamento de primeira linha, com base em evidência de menor qualidade, como estudos observacionais em indivíduos que sofreram anafilaxia e EAC em indivíduos em risco de reação anafilática (mas que durante a investigação não apresentavam anafilaxia). Os estudos mais esclarecedores sobre a necessidade de pronta administração de adrenalina são os que dizem respeito a fatalidades associadas a estes episódios.

A evidência sobre os regimes de anti-histamínicos H1 na anafilaxia é extrapolada essencialmente a partir do seu uso na urticária, enquanto os agonistas beta-2 e glucocorticoides são usados com base em dados do tratamento das agudizações da asma.

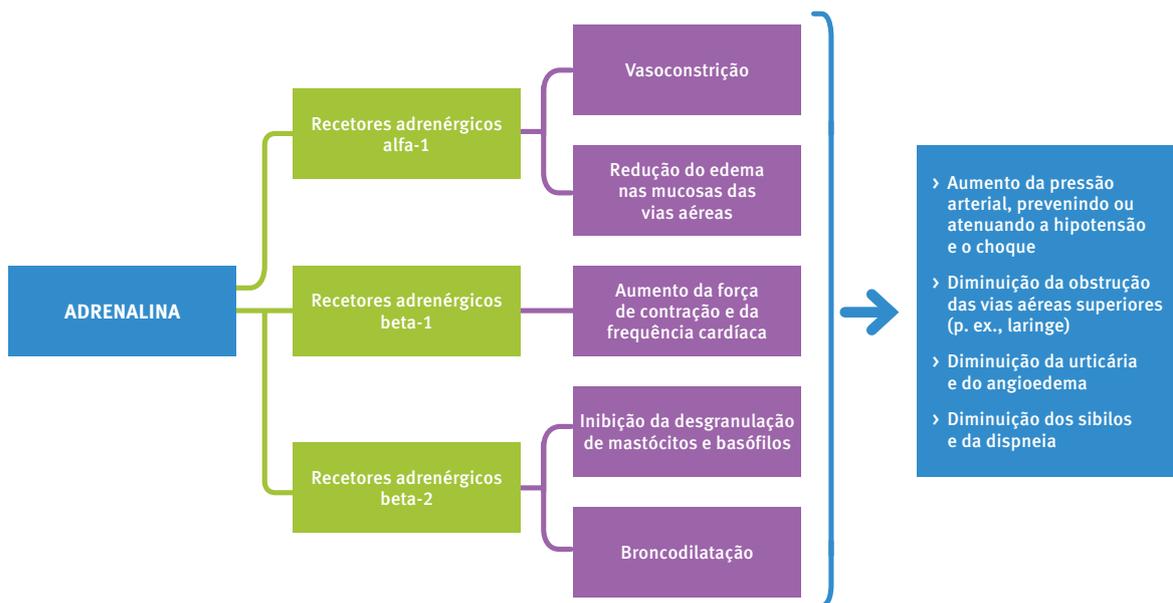
Uma recente comparação de orientações clínicas internacionais, publicadas entre 2010 e 2014, indica que a pronta administração de adrenalina IM é consensualmente considerada tratamento de primeira linha (Simons *et al.*, 2014). O mesmo trabalho identifica igualmente consenso sobre o papel dos anti-histamínicos e dos glucocorticoides; estes não são medicamentos de eleição no tratamento inicial, devendo ser utilizados subsidiariamente a outras opções terapêuticas, como oxigénio e corretores da volemia. Todavia, o uso de adrenalina permanece subótimo. Por exemplo, a revisão sistemática de Kastner, Harada e Wasserman (2010) aponta hiatos na correta gestão da anafilaxia, nomeadamente administração pouco frequente de adrenalina e atraso na administração deste fármaco. Mais recentemente, o trabalho de Grabenhenrich e colegas (2012) corrobora que persiste um hiato entre as recomendações para o tratamento da anafilaxia e a prática. Dos 2114 doentes com anafilaxia grave incluídos neste estudo, provenientes de 58 centros na Alemanha, na Áustria e na Suíça, apenas 12% receberam adrenalina; porém, 50% receberam um anti-histamínico e 51% um glucocorticoide.

Adrenalina

A adrenalina produz efeitos em inúmeros sistemas, consoante o tipo de recetores a que se liga. Salienta-se, em particular, uma forte ação vasoconstritora, por estimulação adrenérgica alfa, que contraria a vasodilatação e a permeabilidade vascular aumentada, características da anafilaxia, que conduzem à extravasão de fluido intravascular e subsequente hipotensão.

A adrenalina é o único fármaco que previne ou reverte a obstrução das vias aéreas superiores e inferiores e o colapso cardiovascular, sendo eficaz na generalidade das manifestações clínicas da anafilaxia.

FIGURA 4-4 · AÇÕES FARMACOLÓGICAS DA ADRENALINA COM RELEVO NO TRATAMENTO DA ANAFILAXIA



A ligação a receptores alfa a nível brônquico produz contração dos vasos da mucosa, diminuindo a congestão e o edema. O aumento da pressão arterial deve-se aos efeitos inotrópico positivo, cronotrópico positivo e vasoconstritor da adrenalina. A estimulação de receptores beta-1 do miocárdio torna-o mais excitável, e a contratilidade aumenta, assim como a duração da diástole em relação à sístole. Como consequência, observa-se um aumento da circulação coronária.

A adrenalina deve ser administrada prontamente aquando do início de uma aparente reação anafilática, em dose adequada. A Tabela 4-6 indica os medicamentos com adrenalina a 1:1000 disponíveis em Portugal. Esta dosagem é utilizada por estar disponível universalmente.

TABELA 4-6 · ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS COM ADRENALINA 1 mg/ml AUTORIZADAS EM PORTUGAL

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÊUTICA	CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA
Adrenalina Braun®	Ampola	MSRM restrita – alínea a) do artigo 118.º do DL n.º 176/2006
Adrenalina Labesfal®*	Solução injetável	MSRM restrita – alínea c) do artigo 118.º do DL n.º 176/2006
Anapen 0,3 mg/0,3 ml®**	Solução injetável em seringa pré-cheia	MSRM restrita – alínea c) do artigo 118.º do DL n.º 176/2006
Epipen 0,3 mg/0,3 ml®***	Solução injetável em seringa pré-cheia	MSRM restrita – alínea c) do artigo 118.º do DL n.º 176/2006

* Não comercializada à presente data.

** Disponível a embalagem com uma e duas unidades (1,05 ml). Está também disponível uma apresentação na dosagem 0,5 mg/ml (Anapen 0,15 mg/0,3 ml®, uma unidade).

*** À data, está comercializada apenas a embalagem com uma unidade (2 ml). Está também disponível uma apresentação na dosagem 0,5 mg/ml (Epipen 0,15 mg/0,3 ml®, uma unidade).

A dose preconizada para o tratamento **inicial** da anafilaxia é a seguinte:

- ▶ Adultos: 0,3 a 0,5 mg, ou seja, 0,3 a 0,5 ml de uma solução aquosa 1:1000 (1 mg/ml)⁷;
- ▶ Crianças: 0,01 mg por quilograma de peso corporal, ou seja, 0,01 ml/kg de uma solução aquosa 1:1000 (1 mg/ml), até uma dose máxima de 0,5 mg (0,5 ml)⁸.

A dose pode ser repetida em intervalos de 5 a 20 minutos, se necessário, de acordo com a monitorização do doente. A maioria dos doentes responde a uma ou duas doses de adrenalina IM administradas prontamente. Em cerca de um quinto dos doentes, podem ser necessárias mais do que duas doses. A injeção de múltiplas doses não se correlaciona necessariamente com a obesidade do doente.

Conforme já foi referido, a via consensualmente preconizada para o tratamento inicial da anafilaxia é a IM. Esta é preferível à SC, pois o musculo esquelético é mais vascularizado que o tecido subcutâneo, determinando uma absorção mais rápida. Um início de ação célere é importante, uma vez que estão descritos episódios anafiláticos com paragem cardiorrespiratória, subsequentes à administração parentérica de medicamentos,

⁷ As recomendações internacionais indicam doses de 0,2 a 0,3 mg; apresentam-se as doses aprovadas no RCM.

⁸ As recomendações internacionais apontam como dose máxima 0,3 mg; indicam-se a dose máxima aprovada no RCM.

em cinco minutos. O local anatômico de eleição é o músculo vasto lateral, devido à maior velocidade de absorção nesta região relativamente à deltoide, tanto em crianças como em adultos. Estes dados foram obtidos em indivíduos assintomáticos, não se conhecendo estudos comparativos de vias de administração durante episódios anafiláticos.

QUADRO 4-6 · ADRENALINA: VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E ABSORÇÃO

- › Por via SC, a adrenalina é detetada sistemicamente 5 a 10 minutos após a administração, alcançando uma concentração máxima plasmática em 20 a 40 minutos.
- › A absorção é mais rápida por via IM.
- › Não é biodisponível por via oral, devido a inativação enzimática no intestino e ao efeito de primeira passagem hepático.
- › Há experiência clínica de recurso a vias de administração alternativas em circunstâncias específicas, como a via inalatória quando exista edema da laringe. As orientações da European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EEACI) (Muraro *et al.*, 2014) preconizam o uso de adrenalina por nebulização em caso de estridor.

A adrenalina em seringas pré-cheias contidas num dispositivo autoinjeter (Anapen®, EpiPen®) destina-se ao tratamento de emergência da anafilaxia em doentes com risco aumentado, incluindo os que sofreram reações anafiláticas prévias. Os autoinjetores foram concebidos para utilização por indivíduos sem treino na administração de injetáveis e permitem a administração de uma dose única (0,3 mg ou 0,15 mg, em qualquer dos casos correspondente a 0,3 ml). O volume remanescente no dispositivo não pode ser utilizado.

Por norma, não é recomendada a integração destes dispositivos de injeção em *kits* para atuação em caso de suspeita de reação anafilática manuseados por profissionais de saúde. São apontadas as seguintes razões contra a sua inclusão nestes *kits*:

- › O comprimento da agulha pode ser insuficiente para atingir o vasto lateral em indivíduos que têm uma maior camada de gordura subcutânea;
- › Impossibilidade de ajustar a dose (por exemplo, os autoinjetores de 0,15 mg/0,3 ml foram concebidos para libertar uma dose única de 150 mcg; não é possível administrar doses inferiores a crianças com menos de 15 kg);
- › São necessários múltiplos autoinjetores para possibilitar eventual repetição da administração;
- › Os autoinjetores são relativamente caros e têm um prazo de validade limitado (20 e 21 meses para a EpiPen® e para a Anapen®, respetivamente); não sendo as reações anafiláticas frequentes, muitos acabam por ser descartados sem utilização.

Uma vantagem frequentemente invocada para a utilização de autoinjetores é a facilidade de utilização, por se encontrarem prontos a administrar. Genericamente, considera-se que, se não houver outra forma de adrenalina disponível, os autoinjetores podem ser usados por profissionais de saúde. Esta é a situação em Portugal na farmácia comunitária, uma vez que as ampolas de adrenalina 1:1000 são de uso exclusivo hospitalar (Tabela 4-6).

A EMA iniciou, em 2014, uma revisão da segurança dos medicamentos contendo adrenalina em autoinjetores, na sequência de um pedido do Reino Unido. Uma revisão da segurança dos autoinjetores autorizados neste país concluiu que, apesar de a informação do RCM e o folheto informativo (FI) indicarem que a adrenalina deve ser injetada no músculo, não havia evidência sólida de que tal ocorresse em todos os doentes. Analisados os dados disponíveis, o CHMP confirmou que a administração IM destes medicamentos permite obter uma resposta mais rápida no tratamento da anafilaxia. Contudo, foram enumerados vários fatores que podem afetar a quantidade de adrenalina administrada no músculo, designadamente a espessura do tecido adiposo subcutâneo, o ângulo em que é colocado o dispositivo, a forma como este funciona (ativado por mola ou não) e a força utilizada para o ativar.

Assim, o CHMP recomendou várias medidas para assegurar a correta utilização destes medicamentos pelos doentes e por cuidadores, nomeadamente a disponibilização de materiais educacionais mais elucidativos (incluindo dispositivos de treino, material audiovisual detalhado e uma lista de verificação para os prescritores) e alterações ao RCM e ao FI (incluindo as recomendações de que sejam prescritos dois autoinjetores a cada doente).

As recomendações do CHMP foram enviadas para a Comissão Europeia, que emitirá uma decisão vinculativa. (Adaptado de INFARMED, 2014 e 2015)

A literatura é unânime em sublinhar a importância da **pronta administração** de adrenalina aquando da suspeita de reação anafilática, com o intuito de minimizar a libertação de mediadores e a escalada das manifestações clínicas. A falha na administração rápida de adrenalina tem sido associada a fatalidades, a encefalopatia (devido a hipoxia e/ou isquemia) e ao aparecimento de anafilaxia bifásica. Conforme já foi referido, a anafilaxia

envolve geralmente manifestações de dois ou mais sistemas (p. ex., mucocutâneas e respiratórias, mucocutâneas e cardiovasculares), mas pode apresentar-se apenas com manifestações cardiovasculares ou respiratórias, ou mesmo apenas hipotensão ou reações mucocutâneas. As orientações internacionais são consensuais em considerar que, em caso de dúvida, é geralmente preferível administrar adrenalina. À data, existe pouca ou nenhuma informação publicada sobre a administração de adrenalina a doentes de alto risco após exposição a um agente desencadeante, antes de desenvolverem sintomas, e sobre a administração a doentes a quem tenha sido incorretamente diagnosticada anafilaxia.

A adrenalina não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer dos excipientes. Contudo, considera-se que, em situações graves, não existem contraindicações absolutas.

A ligação da adrenalina a recetores alfa e beta em vários sistemas do organismo é responsável não só pelo seu efeito terapêutico, mas também pelo aparecimento de **reações adversas**. A Tabela 4-7 descreve reações adversas frequentes da adrenalina; por norma estas não são graves e desaparecem espontaneamente.

TABELA 4-7 · EXEMPLOS DE REAÇÕES ADVERSAS FREQUENTES DA ADRENALINA⁹

Sistema nervoso central	<ul style="list-style-type: none">› Ansiedade› Tremores› Insónia› Irritabilidade› Fraqueza› Diminuição do apetite› Estados psicóticos› Náuseas e vómitos› Dificuldade respiratória
Sistema cardiovascular	<ul style="list-style-type: none">› Taquicardia› Palpitações› Ligeira hipertensão

⁹ Com base nos RCM dos medicamentos constantes na Tabela 4-6 e em Royal Pharmaceutical Society (2011).

É pouco frequente a ocorrência de hipertensão acentuada, de taquicardia e de arritmias (fibrilação ventricular, paragem cardíaca). Estas manifestações são, contudo, características da sobredosagem. A elevação súbita da pressão arterial pode causar hemorragia cerebral. Em caso de sobredosagem, pode também ocorrer edema pulmonar agudo, devido à vasoconstrição periférica e à estimulação cardíaca.

Recomenda-se precaução especial em doentes idosos, por ser mais provável o desenvolvimento de reações adversas a este medicamento, bem como em doentes com insuficiência cerebrovascular ou com cardiopatias (p. ex., angina de peito). Nestas circunstâncias Simons *et al.* (2011) salientam que as potenciais reações adversas cardíacas da adrenalina devem ser ponderadas em relação aos riscos de manifestações cardíacas inerentes ao próprio episódio anafilático. As síndromes coronárias agudas, como arritmias e enfarte do miocárdio, podem ocorrer durante estes episódios, mesmo em indivíduos sem doença arterial coronária e que não recebam terapêutica com adrenalina.

Agonistas adrenérgicos beta-2

Fármacos como o salbutamol e a terbutalina podem ser úteis em indivíduos que desenvolvam sibilos, tosse e dificuldade em respirar, em particular se estas manifestações não responderem à adrenalina. Sublinha-se que estes fármacos apenas aliviam sintomas do trato respiratório inferior. A sua ação agonista alfa-1 é mínima, pelo que não previnem ou aliviam o edema da laringe, nem a obstrução das vias aéreas superiores.

Anti-histamínicos H1 e H2

Não têm eficácia demonstrada no tratamento da anafilaxia. Não aliviam sintomas respiratórios potencialmente fatais, nem o choque.

Têm um início de ação mais lento que a adrenalina e podem ser úteis após a administração deste fármaco, para controlo das manifestações cutâneas (urticária, eritema, angioedema). A combinação de anti-histamínicos sistémicos H1 e H2 pode ser benéfica no controlo destas manifestações, em relação aos anti-histamínicos H1 isoladamente.

Glucocorticoides

Não têm eficácia demonstrada no tratamento da anafilaxia. Em teoria, podem prevenir a anafilaxia prolongada. Considera-se também que podem prevenir a anafilaxia bifásica, apesar de, conforme já foi referido, o seu uso ser extrapolado a partir do conhecimento sobre tratamento das agudizações da asma.

Têm um início de ação lento (várias horas). Podem ser administrados por via oral, parentérica ou inalatória (p. ex., budesonida em doses elevadas, por nebulização, em doentes com estridor).

Os agonistas beta-2, os anti-histamínicos H1 e H2 e os glucocorticoides não devem ser administrados em substituição da adrenalina para o tratamento inicial da anafilaxia.

Bibliografia

- Baldo, B. A., & Pham, N. H. (2013). *Drug allergy: Clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure-activity relationships*. Springer.
- Brown, S. G. A. (2004). Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(2), 371-6.
- Brown, S. G. A. (2007). The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 27(2), 165-75.
- Choo, K. J. L., Simons, E., & Sheikh, A. (2010). Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*, 65(10), 1205-1211.
- Choo, K. J. L., Simons, F. E. R., & Sheikh, A. (2013). Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Evidence-based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 8(4), 1276-94.
- Department of Health (2013). *The Australian immunisation handbook* (10.^a ed.). Commonwealth of Australia. Disponível em: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>. Consultado em abril de 2014.
- Dhami, S., Panesar, S. S., Roberts, G., Muraro, A., Worm, M., Bilò, M. B., ... Sheikh, A. (2014). Management of anaphylaxis: A systematic review. *Allergy*, 69(2), 168-175.
- Direção-Geral da Saúde (2012). *Registo de alergias e reações adversas*. Norma n.º 002/2012. Disponível em: www.dgs.pt.
- Direção-Geral da Saúde (2012). *Anafilaxia: Abordagem clínica*. Norma n.º 014/2012. Disponível em: www.dgs.pt.
- Faria, E., Rodrigues-Cernadas, J., Gaspar, A., Botelho, C., Castro, E., Lopes, A., ... Morais-Almeida, M. (2012). Anafilaxia induzida por fármacos: Registo nacional 2007-2010. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 20(2), 93-107.
- Finkelman, F. D. (2007). Anaphylaxis: Lessons from mouse models. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(3), 506-15.
- González-Pérez, A., Aponte, Z., Vidaurre, C. F., & Rodríguez, L. A. G. (2010). Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(5), 1098-1104.
- Grabenhenrich, L., Hompes, S., Gough, H., Ruëff, F., Scherer, K., Pföhler, C., ... Worm, M. (2012). Implementation of anaphylaxis management guidelines: A register-based study. *PLoS ONE*, 7(5), e35778.

- Hayney, M. S. (2011). Recognition and management of anaphylaxis to vaccines. *Journal of the American Pharmacists Association*, 51(2), 314-315.
- INFARMED I. P. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro.
- INFARMED I. P. (2014). Adrenalina – início da revisão de segurança. Circular Informativa n.º 110/CD/8.1.7.
- INFARMED I. P. (2015). Adrenalina – materiais educacionais. Circular Informativa n.º 119/CD/8.1.7.
- Infopédia [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2014. Disponível em: www.infopedia.pt/termos-medicos.
- Johansson, S. G. O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., ... Williams, H. C. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(5), 832-6.
- Kastner, M., Harada, L., & Wasserman, S. (2010). Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: A systematic review of the literature. *Allergy*, 65(4), 435-44.
- Kelso, J. M., Li, J. T., Nicklas, R. A., Blessing-Moore, J., Cox, L., Lang, D. M., ... Grammer, L. C. (2009). Adverse reactions to vaccines. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 103 (4 Suppl 2), S1-14.
- Kemp, S. F. (2012). Pathophysiology of anaphylaxis. *UpToDate*. Disponível em www.uptodate.com.
- Lee, S., Hess, E. P., Nestler, D. M., Bellamkonda Athmaram, V. R., Bellolio, M. F., Decker, W. W., ... Campbell, R. L. (2013). Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(4), 1103-8.
- Lieberman, P., Camargo, C. A., Bohlke, K., Jick, H., Miller, R. L., Sheikh, A., & Simons, F. E. R. (2006). Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(5), 596-602.
- Lieberman, P., Nicklas, R. A., Oppenheimer, J., Kemp, S. F., Lang, D. M., Bernstein, D. I., ... Wallace, D. (2010). The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(3), 477-80.
- Lieberman, P. L. (2014). Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. *The American Journal of Medicine*, 127 (1 Suppl), S6-11.
- Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilò, M. B., Brockow, K., Fernández Rivas, M., ... Sheikh, A. (2014). Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(8), 1026-1045.
- Nurmatov, U. B., Rhatigan, E., Simons, F. E. R., & Sheikh, A. (2014). H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: A systematic review. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 112(2), 126-31.
- Packey, J. B., & McConaha, J. L. (2012). Community Pharmacist Role in Managing Anaphylaxis. *America's Pharmacist* (August), 41-52.
- Panesar, S. S., Javad, S., De Silva, D., Nwaru, B. I., Hickstein, L., Muraro, A., ... Sheikh, A. (2013). The epidemiology of anaphylaxis in Europe: A systematic review. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 68(11), 1353-1361.
- Resumo das Características do Medicamento Adrenalina Braun®. Aprovado em 15/04/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Anapen 300 mcg/0,3 ml®. Aprovado em 18/12/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

- Resumo das Características do Medicamento Epipen 300 mcg/0,3 ml®. Aprovado em 08/10/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Ribeiro-Vaz, I., Marques, J., Demoly, P., Polónia, J., & Gomes, E. R. (2013). Drug-induced anaphylaxis: A decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(3), 673-81.
- Royal Pharmaceutical Society. (2011). *Martindale: The complete drug reference*. (S. C. Sweetman, coord.) (37.^a ed.). Pharmaceutical Press.
- Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson, N. F., Bock, S. A., Branum, A., ... Decker, W. W. (2006). Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2), 391-7.
- Sheikh, A., Ten Broek, V., Brown, S. G. A., & Simons, F. E. R. (2007). H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*, 62(8), 830-837.
- Sheikh, A., Shehata, Y., Brown, S. G., & Simons, F. E. (2009). Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*, 64(2), 204-212.
- Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R. F., Bilò, M. B., Dimov, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y. M., ... Worm, M. (2011). World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *WAO journal*, 12(4), 13-37.
- Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R. F., Bilò, M. B., Dimov, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y. M., ... Worm, M. (2012). 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Current Opinion Allergy Clinical Immunology*, 12(4), 389-99.
- Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R. F., Dimov, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y. M., Lockey, R. F., ... Worm, M. (2013). World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *International Archives of Allergy and Immunology*, 162(3), 193-204.
- Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R., Bilò, M. B., Cardona, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y. M., ... Worm, M. (2014). International consensus on (ICON) anaphylaxis. *The World Allergy Organization Journal*, 7(1), 9.
- Simons, F. E. R., & Camargo, C. (2014). Anaphylaxis: Rapid recognition and treatment. *UpToDate*. Disponível em www.uptodate.com.
- Thong, B. Y.-H., & Tan, T.-C. (2011). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), 684-700.
- Trani, N., Bonetti, L. R., Gualandri, G., & Barbolini, G. (2008). Immediate anaphylactic death following antibiotics injection: Splenic eosinophilia easily revealed by pagoda red stain. *Forensic Science International*, 181(1-3), 21-25.
- Vaccine safety and the management of adverse events following immunisation (2012). In D. Salisbury, M. Ramsay & K. Noakes (coords.). *Immunisation against infectious disease* (pp. 53-66). Department of Health (GB).





PARTE DOIS
Administração
de vacinas
e medicamentos
injetáveis



5

FASE PRÉ-ADMINISTRAÇÃO

MARA PEREIRA GUERREIRO
GABRIELA MOURA PLÁCIDO

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- › Enumerar as várias etapas da fase pré-administração de vacinas e outros medicamentos injetáveis em farmácia comunitária;
- › Apresentar os elementos de um acolhimento eficaz;
- › Descrever a estruturação da proposta de serviço de administração de vacinas e medicamentos injetáveis;
- › Fundamentar as questões a apresentar no questionário a aplicar ao cliente antes da administração de vacinas ou outros medicamentos injetáveis;
- › Enunciar os registos obrigatórios na prestação do serviço;
- › Dar exemplo de procedimentos a adotar para controlo da infeção na fase pré-administração;
- › Explicar a correta preparação de medicamentos injetáveis.

O Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, consagrou a legalidade da prestação de serviços farmacêuticos, posteriormente definidos pela Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Estes serviços incluem a administração de medicamentos e de vacinas não incluídas no PNV.

A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral; acresce que o farmacêutico tem deveres, estatutariamente consagrados, de atuar com diligência, zelo e competência, promovendo «acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança»¹. Em face dos novos serviços, nomeadamente o serviço de administração de medicamentos e de vacinas não incluídas no PNV, importa desenvolver procedimentos consonantes com a melhor evidência técnico-científica.

Para operacionalizar este serviço serão consideradas três fases: pré-administração, administração (Capítulo 6) e pós-administração (Capítulo 7).

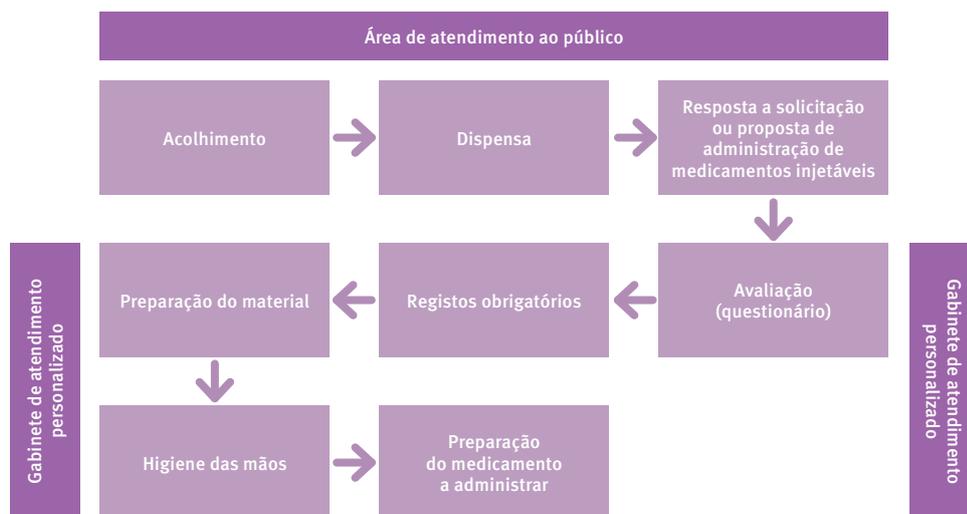
5.1. ACOLHIMENTO E PROPOSTA DE ADMINISTRAÇÃO

A fase pré-administração de vacinas e outros medicamentos injetáveis pode ser sistematizada em várias etapas (Figura 5-1), que serão discutidas seguidamente. O atendimento

¹ Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, artigo 78.º, n.ºs 2 e 3, na sua atual redação (ou seja, com as alterações introduzidas pela Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro).

inicia-se sempre com o acolhimento na área de atendimento ao público. Neste trabalho optou-se pelo termo «cliente» para designar o destinatário do serviço ou o indivíduo que se dirige à farmácia com uma prescrição médica de uma vacina ou medicamento injetável, destinada ao próprio. No caso de uma vacina, a utilização do termo «doente» não se afigura tecnicamente correta. Caso o cliente apresente uma prescrição médica de um medicamento injetável, procede-se à respetiva dispensa e à proposta de serviço de administração. Pode suceder que o cliente se apresente na farmácia já com o medicamento e/ou solicite o serviço. As fases seguintes decorrem no gabinete de atendimento personalizado.

FIGURA 5-1 · ETAPAS DA FASE PRÉ-ADMINISTRAÇÃO



O atendimento é provavelmente o elemento com maior impacto na imagem da farmácia.

O primeiro contacto, no início de atendimento, desencadeia no cliente uma primeira impressão – que é difícil de alterar. O aforismo «Não há uma segunda oportunidade para uma primeira impressão» é corroborado pela investigação. Por exemplo, Willis e Todorov (2006) demonstraram que as impressões sobre aspetos como competência, agressividade e confiança eram formuladas de forma muito rápida (100 milissegundos), a partir da aparência facial. Um tempo mais prolongado aumentava a confiança e diferenciação do julgamento dos participantes, mas estes permaneciam ancorados na impressão inicial. O estudo de McAleer e colegas (2014) incidiu nas primeiras impressões deduzidas a partir da voz. Este trabalho indica igualmente que impressões sobre personalidade são derivadas de forma rápida e consistente, com base numa exposição limitada a uma voz que se ouve pela primeira vez. Uma primeira impressão negativa pode portanto influenciar o resto do atendimento. Assim, justifica-se a importância do acolhimento, adotando comportamentos como:

- › Cumprimentar o cliente proativamente (p. ex.: «Bom dia, como está?»);
- › Identificar o motivo da visita (p. ex.: «Posso ajudar?»);
- › Manter contacto visual.

Sorrir e utilizar o nome do cliente na comunicação são outras formas de potenciar a primeira impressão.

É também importante lembrar que comportamentos que indiciam indisponibilidade ou indiferença, como dividir a atenção dedicada ao cliente com tarefas paralelas, por exemplo trabalhar no computador, continuar o atendimento anterior ou falar com colegas, funcionam como barreiras à comunicação com o cliente. Quem, enquanto utilizador de um serviço, experienciou este tipo de atendimento, sabe que este pode desencadear insegurança, insatisfação ou irritação, e levar a comportamentos agressivos, desconfiados ou defensivos.

Ao dispensar-se medicamentos injetáveis prescritos, deve informar-se o cliente da disponibilidade do serviço, em particular quando se destinam ao próprio cliente. Isto permite satisfazer necessidades inicialmente não percebidas pelo cliente, até por eventual desconhecimento do serviço, aumentando o seu grau de confiança na farmácia e potenciando a fidelização.

A Tabela 5-1 apresenta uma forma de estruturar a proposta de serviço.

TABELA 5-1 - ESTRUTURAÇÃO DA PROPOSTA DE SERVIÇO

AÇÃO	OBSERVAÇÕES
1. Responder às necessidades explícitas do cliente.	<ul style="list-style-type: none"> › Satisfazer primeiro a dispensa do medicamento injetável (prescrição médica) deixa o cliente mais disponível para ouvir sugestões; › No decurso deste passo, podem fazer-se comentários que reforcem o valor acrescentado da prestação do serviço na farmácia (p. ex., fácil acessibilidade e poupança de tempo).
2. Propor o serviço.	<ul style="list-style-type: none"> › Destacar como benefício concreto aspetos eventualmente referidos pelo cliente durante a dispensa.
3. Confirmar o interesse do cliente.	<ul style="list-style-type: none"> › Auscultar o cliente, para perceber se aceita ou não o serviço proposto.

A confirmação do acordo pode ser feita:

- › De forma direta (p. ex.: «Pretende que lhe seja administrado o medicamento aqui na farmácia?»; «Vamos então passar ao gabinete?»);
- › Mediante a oferta de alternativas, em que ambas incluem o serviço (p. ex.: «Podemos passar já ao gabinete ou prefere marcar para uma outra altura?»).

A oferta do serviço de administração de vacinas e medicamentos injetáveis pressupõe que o farmacêutico cumpre os requisitos obrigatórios no que respeita a instalações, equipamentos e material para prestação deste serviço, conforme detalhado no Capítulo 8.

5.2. AVALIAÇÃO

A interpretação e avaliação das prescrições médicas integra o ato farmacêutico². Segundo as Boas Práticas de Farmácia (2001), a referida interpretação deverá abranger aspetos terapêuticos (p. ex., posologia), adequação ao indivíduo, contra-indicações e interações, bem como aspetos legais, sociais e económicos. O farmacêutico deve proceder à avaliação destes aspetos na dispensa de qualquer medicamento, pese embora disponha de dados clínicos limitados (muitas vezes, apenas a informação prestada pelo cliente).

Quando, além da dispensa, se procede à administração de injetáveis, deve ser feita uma avaliação mais aprofundada, recolhendo dados através de um questionário. Tal como na situação anterior (interpretação da prescrição médica ao balcão), qualquer eventual questão ou dúvida deve ser esclarecida com o médico prescriptor.

Antes de se iniciar a avaliação, deve ser verificado se está disponível e utilizável o equipamento necessário ao tratamento urgente de uma reação anafilática subsequente à administração do medicamento injetável. É importante prestar particular atenção às datas de validade dos produtos. Uma forma prática de proceder a esta verificação é afixar em local visível um impresso de registo contendo esta informação (Anexo I)³.

Uma vez que as vacinas têm especificidades, é útil distinguir dois questionários de avaliação⁴: um para vacinas (Anexo II), outro para os restantes medicamentos injetáveis

² Artigo 75.º, alínea g), do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, na sua atual redação.

³ Vide Figura 8-2 para exemplo.

⁴ Os questionários foram elaborados com base em instrumentos internacionais – «Screening Checklist for Contra-indications to Vaccines for Adults» (Immunisation Action Coalition, s.d.) e «Pre-vaccination screening checklist» (Department of Health, 2013) – e nas recomendações da literatura técnico-científica.

(Anexo III). Em qualquer dos casos, a aplicação do questionário tem como objetivo maximizar a segurança e efetividade do medicamento a administrar. A redação das questões pode ser adaptada para preenchimento pelo cliente, cabendo ao farmacêutico a interpretação das respostas obtidas e a clarificação de eventuais dúvidas. Esta abordagem é utilizada noutros países, como os EUA e a Austrália. Tem a vantagem de levar a um uso mais eficiente do tempo (caso o cliente responda enquanto aguarda), mas pode ser comprometida em casos de baixa literacia.

No caso das vacinas, o fundamento de cada uma das questões encontra-se resumido na Tabela 5-2; com base nesta fundamentação poderão ser omitidas questões que, face à vacina a administrar, não sejam relevantes. A Tabela 5-3 especifica o fundamento ou ação a tomar no âmbito do questionário pré-administração.

TABELA 5-2 · VACINAS: FUNDAMENTO DAS QUESTÕES A COLOCAR NA PRÉ-ADMINISTRAÇÃO⁵

QUESTÃO A COLOCAR	FUNDAMENTO OU AÇÃO A TOMAR
Sente-se doente hoje?	<ul style="list-style-type: none"> › Não há evidência de que a doença aguda ligeira, com ou sem febre, reduza a eficácia ou aumente os efeitos indesejáveis das vacinas. › Como precaução, recomenda-se adiar a vacinação até melhoria, no caso de doença aguda grave ou em presença de febre elevada ($\geq 38,5^\circ$). Desta forma evita-se a eventual ocorrência de um efeito indesejável num indivíduo aparentemente debilitado, ou que este atribua o eventual agravamento dos sintomas da doença à vacina.
É alérgico a algum medicamento, alimento ou vacina? (pesquisar especificamente a alergia ao ovo)	<ul style="list-style-type: none"> › No caso de o indivíduo a vacinar relatar alergia a qualquer dos constituintes da vacina, incluindo os presentes em quantidade vestigial, deve ser encaminhado para o médico assistente ou imunoalergologista, para eventual confirmação da alergia e ponderação da decisão de vacinar.
Já sofreu alguma reação alérgica grave a uma vacina?	<ul style="list-style-type: none"> › A existência de reação anafilática a uma dose da vacina ou a qualquer um dos seus constituintes é uma contra-indicação. O cliente deve ser encaminhado para o médico assistente ou imunoalergologista, para confirmar a causalidade e ponderar a decisão de vacinar.

⁵ Elaborado com base em «Screening Checklist for Contraindications to Vaccines for Adults» (Immunisation Action Coalition, s.d.), e «Pre-vaccination screening checklist» (Department of Health, 2013).

QUESTÃO A COLOCAR**FUNDAMENTO OU AÇÃO A TOMAR**

Alguma vez teve efeitos indesejáveis ou outras reações (p. ex., desmaio, convulsão, ataque de pânico) a alguma vacina?

- › No caso de antecedentes de síndrome de Guillain-Barré nas seis semanas após uma dose anterior de vacina da gripe, a decisão de vacinar é ponderada casuisticamente (o benefício poderá ultrapassar o risco de recorrência deste síndrome em indivíduos que podem desenvolver complicações graves da gripe); a situação deve ser esclarecida com o prescritor.
- › Os episódios de desmaio, com ou sem movimentos convulsivos, correspondem a uma reação vasovagal; são particularmente frequentes nas adolescentes. No caso de antecedentes desta reação, deve manter-se o indivíduo em vigilância durante cerca de 30 minutos após a injeção, sentado ou deitado, para evitar eventuais traumatismos por queda.

Tem algum problema de saúde?

- › As vacinas vivas são normalmente contraindicadas em indivíduos com imunossupressão endógena; **deve ser verificado o RCM**. Além da questão de segurança, a efetividade das vacinas pode ficar comprometida.
- › Em indivíduos com problemas da coagulação, a injeção intramuscular tem maior risco de hemorragia e pode levar a hematomas. A via subcutânea pode ser uma alternativa; o farmacêutico deve discutir a situação com o médico assistente ou com o cliente, ou referenciar este ao médico assistente.

Que medicamentos está a utilizar atualmente?

- › Em indivíduos sob terapêutica anticoagulante, a injeção intramuscular tem maior risco de hemorragia e pode levar a hematomas. A via subcutânea pode ser uma alternativa; o farmacêutico deve discutir a situação com o médico assistente ou encaminhar o cliente para o médico assistente.
 - › Por questões de segurança, as vacinas vivas são normalmente contraindicadas em indivíduos com imunossupressão iatrogénica; **deve ser verificado o RCM e/ou fontes relevantes**, para confirmar os fármacos/doses consideradas imunossupressores.
 - › A efetividade das vacinas pode estar comprometida em indivíduos com imunossupressão iatrogénica. Na incerteza sobre eventuais interações, deve consultar-se o RCM.
-

QUESTÃO A COLOCAR	FUNDAMENTO OU AÇÃO A TOMAR
<p>Nos últimos 3 meses fez algum tratamento que torne o sistema imunitário fraco? (p. ex., «cortisona», radioterapia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Por questões de segurança, as vacinas vivas são normalmente contraindicadas em indivíduos com imunossupressão iatrogénica; deve ser verificado o RCM e/ou recomendações oficiais, para confirmar o intervalo de tempo necessário para vacinar com segurança após suspensão do tratamento imunossupressor. › A efetividade das vacinas pode estar comprometida em indivíduos com imunossupressão iatrogénica.
<p>Para mulheres: está grávida ou planeia engravidar?</p>	<ul style="list-style-type: none"> › As vacinas vivas estão contraindicadas desde o mês anterior à gravidez até ao termo desta, pois existe o risco, ainda que remoto, de o microrganismo vivo atenuado ser transmitido ao feto. › Mulheres sexualmente ativas e em idade fértil que recebam vacinas vivas devem ser aconselhadas a adotar um método contraceptivo seguro no mês seguinte à administração. › Por norma, as vacinas inativadas não são contraindicadas na gravidez; deve ser verificado o RCM. A DGS recomenda que a vacina da gripe seja administrada às grávidas com tempo de gestação superior a 12 semanas.
QUESTÕES A COLOCAR APENAS NA ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS VIVAS	
<p>Durante o último ano, recebeu alguma transfusão de sangue, derivados do sangue ou imunoglobulina?</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Verificar o produto que o cliente recebeu e o intervalo desde a administração. Os anticorpos presentes neste produtos podem interferir com a resposta imunitária a algumas vacinas vivas; se necessário, a vacinação deve ser adiada de acordo com as recomendações do RCM e/ou outras aplicáveis.
<p>Recebeu alguma vacina nas últimas 4 semanas?</p>	<ul style="list-style-type: none"> › A resposta imunológica a uma vacina viva pode ficar comprometida se for administrada com um intervalo inferior a 4 semanas depois de outra vacina viva. › Caso o cliente tenha recebido uma vacina viva nas últimas 4 semanas, deve esperar 28 dias, contados após a administração, antes de receber outra vacina viva por via parentérica. › Por norma, as vacinas inativadas podem ser dadas com qualquer intervalo de tempo em relação a uma vacina viva.

TABELA 5-3 · OUTROS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS: FUNDAMENTO DAS QUESTÕES A COLOCAR NA PRÉ-ADMINISTRAÇÃO

QUESTÃO A COLOCAR	FUNDAMENTO OU AÇÃO A TOMAR
É alérgico a algum medicamento ou alimento?	<ul style="list-style-type: none"> › No caso de o indivíduo relatar alergia a qualquer constituinte do medicamento, a situação deve ser esclarecida com o prescritor, ou o cliente referenciado para o médico assistente. › Em caso de dúvida deve consultar-se o RCM e/ou outra fonte adequada.
Alguma vez teve reações à administração de injetáveis, como desmaio, convulsão, ataque de pânico?	<ul style="list-style-type: none"> › Os episódios de desmaio, com ou sem movimentos convulsivos, correspondem a uma reação vasovagal; são particularmente frequentes nas adolescentes. No caso de antecedentes desta reação, deve manter-se o indivíduo em vigilância durante cerca de 30 minutos após a injeção, sentado ou deitado, para evitar eventuais traumatismos por queda.
Tem algum problema de saúde?	<ul style="list-style-type: none"> › Em indivíduos com problemas da coagulação, a injeção intramuscular tem maior risco de hemorragia e pode levar a hematomas. A via subcutânea pode ser uma alternativa; o farmacêutico deve discutir a situação com o médico assistente ou com o cliente, ou referenciar este para o médico assistente. › Problemas de saúde relatados pelo cliente podem constituir contraindicação à administração do injetável ou impor precaução especial (p. ex., insuficiência renal ou hepática); em caso de dúvida deve consultar-se o RCM e/ou outra fonte adequada.
Que medicamentos utiliza habitualmente?	<ul style="list-style-type: none"> › Em indivíduos sob terapêutica anticoagulante, a injeção intramuscular tem maior risco de hemorragia e pode levar a hematomas. A via subcutânea pode ser uma alternativa; o farmacêutico deve discutir a situação com o médico assistente ou referenciar o cliente para o médico assistente. › Os medicamentos que o cliente utiliza podem apresentar interações clinicamente relevantes com o medicamento a administrar; em caso de dúvida deve consultar-se o RCM e/ou outra fonte adequada.
Está grávida?	<ul style="list-style-type: none"> › Deve verificar-se a segurança do medicamento na gravidez.

Os «cinco certos» (Tabela 5-4), tradicionalmente utilizados em enfermagem, são objetivos a atingir para a administração segura de medicamentos. Na sequência de um pedido direto de prestação do serviço, ou no caso de o farmacêutico que administra o medicamento injetável não ser o mesmo que procedeu à dispensa, quem o administra deve confirmar os «cinco certos», em vez de presumir que esta verificação já foi realizada.

TABELA 5-4 · APLICAÇÃO DOS «CINCO CERTOS» NA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

O QUÊ?	COMO?	ONDE/QUANDO?
Cliente certo	› Confirmar se a prescrição se destina ao cliente.	› Ao balcão, durante a dispensa do medicamento prescrito, ou antes de iniciar a preparação (no caso de pedido direto).
Medicamento certo	› Verificar se o medicamento a dispensar e administrar é o que consta na prescrição médica ou guia de tratamento, e se este é adequado ao cliente.	› Na receita e na embalagem, ao balcão, durante a dispensa do medicamento; › Antes de iniciar a preparação.
Dose certa	› Verificar se a dose prescrita é adequada à idade, peso e outras condições do doente (p. ex., diminuição da função hepática ou renal).	› Ao balcão, durante a dispensa do medicamento prescrito, e/ou após aplicação do questionário de avaliação.
Horário certo	› Verificar se o horário previsto para a administração é adequado (p. ex., injetáveis que envolvam múltiplas administrações e fármacos que interfiram com a capacidade de conduzir ou operar máquinas).	› Ao balcão, durante a dispensa do medicamento, e/ou após aplicação do questionário de avaliação.
Via de administração certa	› Verificar se a via de administração prescrita é adequada.	› Ao balcão, durante a dispensa do medicamento, e/ou após aplicação do questionário de avaliação.

5.3. REGISTOS OBRIGATÓRIOS

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (doravante simplesmente designada como INFARMED) publicou a Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro, retificada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro, com os requisitos necessários para a administração de vacinas não incluídas no PNV. Considera-se que, pelas semelhanças entre os serviços, estes requisitos são extensíveis à administração de medicamentos injetáveis. No seu Ponto 6, esta deliberação institui como obrigatório, em cada administração, o registo dos seguintes dados:

- › Nome do utente;
- › Data de nascimento;
- › Nome da vacina, lote e via de administração;
- › Identificação profissional do farmacêutico⁶ que a administrou.

Os campos para registo destes dados são parte integrante do questionário de avaliação para vacinas e medicamentos injetáveis apresentados nos Anexos II e III; em alternativa alguns sistemas informáticos, nomeadamente no caso de vacinas, exigem estes dados para o fecho do atendimento.

5.4. PREPARAÇÃO DO MATERIAL

A garantia das condições de assepsia na manipulação de preparações injetáveis é uma componente fundamental no controlo básico de contaminação e infeção. Assim, as vacinas e medicamentos injetáveis devem ser preparados e administrados em área limpa, onde seja improvável haver contaminação por sangue ou outros fluidos biológicos. No caso da farmácia comunitária, o gabinete de atendimento personalizado (GAP) cumpre este requisito.

Deve estar garantida a limpeza adequada do GAP, e particularmente da bancada destinada à preparação do material e dos medicamentos injetáveis. O Anexo IV apresenta uma instrução de trabalho para limpeza do gabinete de administração e da bancada de preparação.

⁶ Nos termos do n.º 1 da Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro, a administração de vacinas «deve ser executada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos ou por enfermeiros específica e exclusivamente contratados para esse efeito». Embora a Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro, apenas faça referência à «identificação profissional do farmacêutico que a administrou», considera-se que o registo de dados profissionais se refere também ao enfermeiro.

Sendo o medicamento essencial à prestação do serviço, são necessários outros materiais⁷:

- › Dispositivos de injeção;
- › Compressas;
- › Álcool a 70°;
- › Pensos rápidos;
- › Contentor de recolha de resíduos (Grupos III e IV).

O Quadro 5-1 salienta alguns cuidados a ter na área de preparação de medicamentos injetáveis.

QUADRO 5-1 · CUIDADOS A TER NA ÁREA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS⁸

- › A bancada de preparação deve estar organizada contendo apenas os materiais necessários à administração do medicamento.
- › Para reduzir o potencial de erros, devem evitar-se interrupções ou distrações (p. ex., não atender telefonemas, não falar com colegas de assuntos paralelos) durante a preparação de medicamentos.

Cumprir rigorosamente a mesma rotina na preparação do material e dos medicamentos reduz potencialmente a possibilidade de erros.

A Tabela 5-5 especifica os passos da preparação inicial comum a todos os medicamentos injetáveis. Seguidamente abordar-se-ão conceitos relevantes sobre dispositivos de injeção.

TABELA 5-5 · PROCEDIMENTO INICIAL PARA TODAS AS PREPARAÇÕES DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS⁹

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
1. Selecionar os dispositivos de injeção adequados, verificar a validade e integridade de cada embalagem, e dispor sobre a bancada todo o material necessário.	<ul style="list-style-type: none">› Rejeitar as embalagens fora do prazo de validade ou que se apresentem com sinais de violação ou alteração.› Idealmente, as embalagens das seringas/agulhas devem ser abertas na presença do cliente.

⁷ Para detalhes sobre material obrigatório, cf. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro (ver Capítulo 8 do presente livro).

⁸ Adaptado de World Health Organization (2010).

⁹ Detalhado no Anexo V.

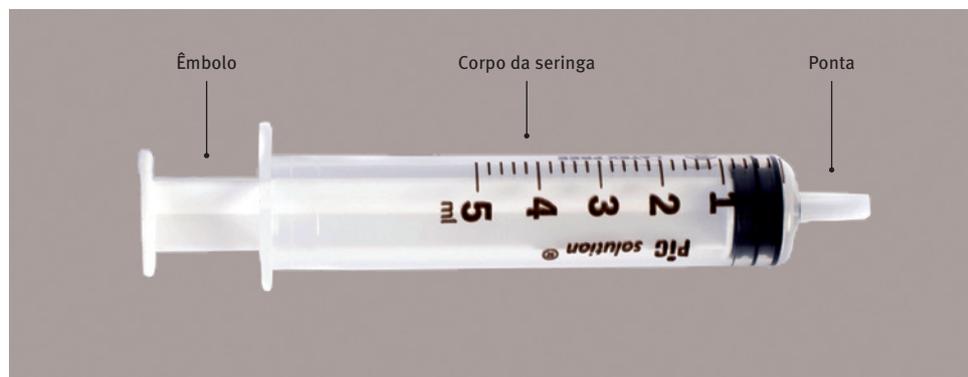
PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
2. Inspecionar a integridade da embalagem exterior do medicamento, o seu prazo de validade (em particular se trazido pelo cliente) e, se aplicável, averiguar se não houve interrupção da cadeia de frio.	› Certificar as condições de conservação e segurança de administração do medicamento.
3. Se aplicável, consultar no RCM informação sobre as características do medicamento e respetivos requisitos de manuseamento e administração.	› Seguir as recomendações fornecidas pelo detentor de AIM.

Dispositivos de injeção

A administração parentérica requer dispositivos de injeção, nomeadamente seringas e agulhas. Existe uma enorme variedade de seringas e agulhas descartáveis.

A **seringa** é um dispositivo de corpo cilíndrico que possui numa das extremidades uma ponta desenhada, para ajustar uma agulha hipodérmica, e na outra um êmbolo, que permite retirar o medicamento do material de acondicionamento, ajustar o seu volume e administrá-lo ao cliente (Figura 5-2).

FIGURA 5-2 · CONSTITUINTES DE UMA SERINGA



As seringas diferenciam-se pela capacidade e pela graduação que apresentam (Figura 5-3). Na maioria dos casos são graduadas em unidades de volume, com uma escala em mililitros ou centésimos de mililitro, podendo também ser graduadas em unidades. Por exemplo, a capacidade das seringas usadas na administração de medicamentos por via IM varia entre 1 ml e 5 ml. É pouco frequente o uso de seringas com capacidade superior a 5 ml, pois os volumes a administrar em geral não excedem este valor.

FIGURA 5-3 · EXEMPLOS DE SERINGAS



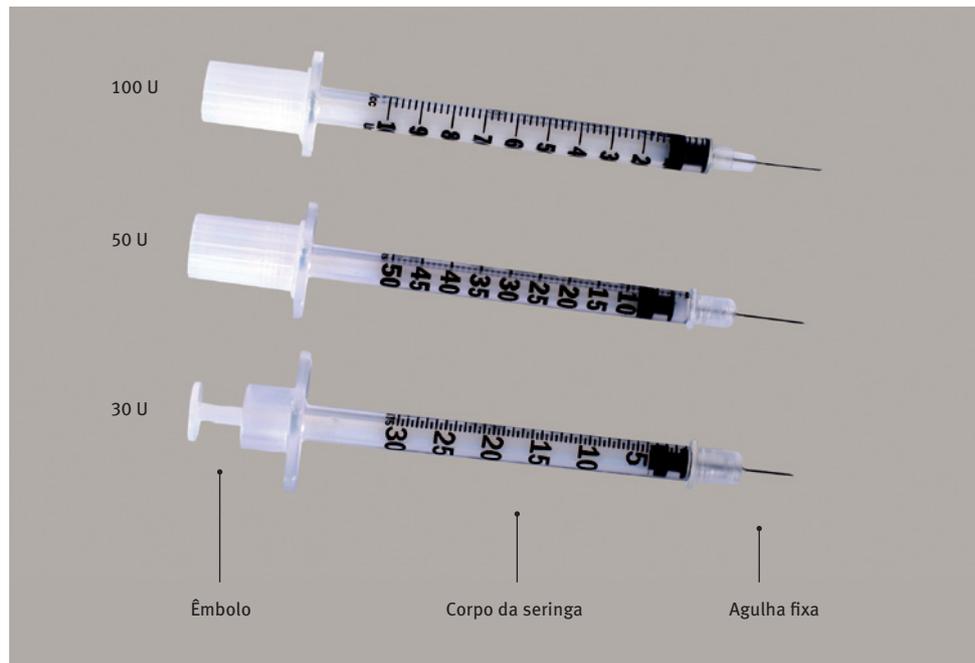
Seringas de 3 ml e 6 ml



Seringas (kit) de 1 ml, 2,5 ml, 5 ml e 10 ml

As seringas de insulina (administração por via SC) variam entre 0,3 ml e 1 ml e apresentam uma escala de volume e unidades, na qual cada unidade corresponde a 0,01 ml de insulina (Figura 5-4).

FIGURA 5-4 · SERINGAS DE INSULINA



A **seleção da seringa** deve recair na que tem a capacidade mais próxima do volume total a administrar, desde que a graduação seja adequada.

A **agulha**, cuja parte metálica é de aço inoxidável, possui numa das extremidades o canhão, que permite o seu encaixe na ponta da seringa, e na outra o bisel (Figura 5-5). O **bisel** (Figura 5-6) permite criar uma incisão nítida e estreita aquando da inserção da agulha no tecido, que encerra rapidamente quando a agulha é removida, impedindo a saída do medicamento e/ou de sangue. Quanto mais pronunciado é o bisel (mais longo, afiado e estreito), menor é o desconforto associado à picada da agulha na administração de injetáveis.

FIGURA 5-5 · COMPONENTES DA AGULHA HIPODÉRMICA

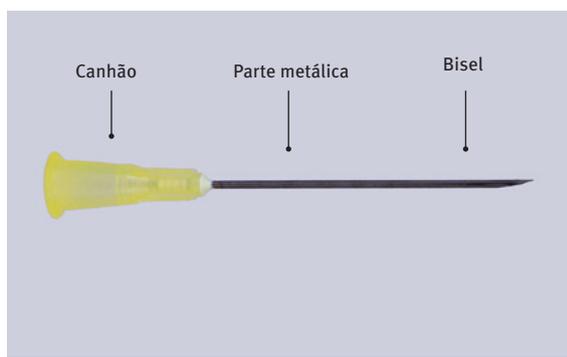


FIGURA 5-6 · BISEL DE UMA AGULHA



O **comprimento da agulha** mede o tamanho da parte metálica. O **calibre da agulha** (expresso em Gauge) mede o lúmen interno da parte metálica. Quanto maior é o calibre da agulha (maior Gauge), menor é o seu diâmetro interior, o que significa que a agulha é mais fina. Por exemplo, uma agulha de 22 G é mais fina que uma agulha de 16 G. A Figura 5-7 apresenta exemplos de agulhas de diferentes comprimentos e calibres.

FIGURA 5-7 · EXEMPLOS DE AGULHAS DE DIFERENTES COMPRIMENTOS E CALIBRES



No mercado pode encontrar-se uma enorme variedade de agulhas com diferentes comprimentos, calibres e tipos de bisel. Para facilitar a sua identificação e seleção, existe um código de cores que se apresenta na Tabela 5-6.

TABELA 5-6 · CÓDIGO DE CORES E ESPECIFICAÇÕES DE AGULHAS HIPODÉRMICAS¹⁰

CORES DE AGULHAS	TAMANHO		COMPRIMENTO		BISEL	
	Diâm. (mm)	Gauge	Polegadas	Métrico (mm)	Longo	Curto
 Laranja	0,23	32			•	•
 Violeta	0,25	31	1/6; 1/4; 1/3; 1/2; 5/8	4; 6; 8; 13; 16	•	•
 Amarelo	0,30	30	1/6; 1/4; 1/3; 1/2; 5/8	4; 6; 8; 13; 16	•	•
 Vermelho	0,33	29	1/6; 1/4; 1/3; 1/2; 5/8	4; 6; 8; 13; 16	•	•
 Azul-esverdeado	0,36	28	1/6; 1/4; 1/3; 1/2; 5/8	4; 6; 8; 13; 16	•	•
 Cinzento médio	0,40	27	1/6; 1/4; 1/3; 1/2; 5/8	4; 6; 8; 13; 16	•	•
 Castanho	0,45	26	1/2; 5/8	13; 16	•	•
 Laranja	0,50	25	5/8; 3/4; 1; 1 1/2	16; 19; 25; 38	•	•
 Violeta	0,55	24	3/4; 1	19; 25	•	•
 Azul-escuro	0,60	23	3/4; 1; 1 3/4	19; 25; 32	•	
 Preto	0,70	22	1; 1 1/4; 1 1/2	25; 32; 38	•	
 Verde-escuro	0,80	21	1; 1 1/4; 1 1/2	25; 32; 38	•	
 Amarelo	0,90	20	1 1/4; 1 1/2	32; 38	•	
 Creme	1,10	19	1 1/4; 1 1/2	32; 38	•	•
 Rosa	1,20	18	1 1/4; 1 1/2	32; 38	•	•
 Bordeaux	1,40	17	1 1/2	38	•	•
 Branco	1,60	16			•	•
 Azul-acinzentado	1,80	15				•
 Verde-pálido	2,10	14				•

¹⁰ Adaptado de diferentes tabelas consultadas em http://www.solve-medical.com/html_products/Hypodermic-needle-25.html; <http://portuguese.alibaba.com/product-gs/medical-epidural-needle-490004362.html>; <http://spanish.alibaba.com/p-detail/Usa-m%C3%A9dico-desechable-jeringa-de-inyecci%C3%B3n-31-calibre-8-mm-300005700531.html>.

A **seleção da agulha** a utilizar para preparação ou administração de um medicamento deve considerar o seu comprimento, calibre e tipo de bisel.

A escolha do **comprimento da agulha**, depende da via e local de administração, e ainda da condição física ou das particularidades do indivíduo a quem vai fazer-se a administração. Por exemplo, a administração IM exige uma agulha mais longa que a administração SC. Mas se por um lado se tem de garantir que se atinge o tecido muscular, por outro tem de se prevenir a lesão de estruturas vasculares, ósseas ou nervosas mais profundas. Adicionalmente, deve atender-se ao tamanho do músculo em que vai ser feita a administração (se é um músculo mais ou menos volumoso), bem como à espessura do tecido adiposo do local da injeção: uma criança ou um adulto muito magro requerem uma agulha mais curta.

A escolha do **calibre da agulha** depende das características do medicamento, em particular da sua viscosidade. Soluções oleosas e suspensões aquosas ou oleosas exigem agulhas de maior diâmetro (menor calibre), soluções aquosas requerem agulhas de menor diâmetro (maior calibre). Por exemplo, uma agulha de 20 G ou 21 G e 40 mm de comprimento é adequada para administração IM de uma solução de um óleo pouco viscoso; uma de 25 G e 13 mm é adequada para administração SC de uma solução aquosa.

As seringas e agulhas estão disponíveis em embalagens esterilizadas e descartáveis, em invólucros individualizados (por um lado seringas de 2 ml, 3 ml e 6 ml; por outro agulhas de 20 G/40 mm; 21 G/25 mm, como exemplos) ou num formato acooplado (*kit*), geralmente em dimensões predefinidas (p. ex., seringa de 2,5 ml ou 5 ml com agulha 21 G/40 mm), conforme ilustrado na Figura 5-8. As embalagens individualizadas tem a vantagem de permitir maior flexibilidade na escolha da agulha mais adequada face à via de administração, ao medicamento a administrar e/ou às características do cliente.

.....
FIGURA 5-8 · APRESENTAÇÕES DE DISPOSITIVOS DE INJEÇÃO



Existem agulhas com filtros que permitem evitar que partículas de vidro possam ser aspiradas para a seringa. Estas agulhas são exclusivas para a preparação do medicamento, não sendo adequadas para a administração.

5.5. HIGIENE DAS MÃOS

A higiene das mãos é uma das medidas mais simples e mais efetivas para prevenir a transmissão de infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS), que representam atualmente um enorme fardo do ponto de vista clínico e económico, apesar de evitáveis.

No contexto da administração de injetáveis em farmácia comunitária, a higiene das mãos deve ser realizada:

- › **Antes** da preparação e administração do injetável;
- › **Após** a referida administração.

A higiene das mãos pode ser realizada segundo vários procedimentos; de interesse na administração de injetáveis apenas se consideram os descritos na Tabela 5-7.

TABELA 5-7 - TÉCNICAS DE HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS COM RELEVÂNCIA NA ADMINISTRAÇÃO DE INJETÁVEIS¹¹

LAVAGEM	FRICÇÃO ANTISSEPTICA
<ul style="list-style-type: none">› Consiste na higiene das mãos com água corrente e sabão comum ou antisséptico;› Utiliza-se quando as mãos estão visivelmente sujas ou contaminadas com matéria orgânica e em momentos «sociais» (p. ex., antes e depois das refeições, depois de usar as instalações sanitárias).	<ul style="list-style-type: none">› Consiste na fricção das mãos com uma solução antisséptica de base alcoólica (SABA); não é necessário água;› É a técnica de primeira escolha, desde que as mãos estejam visivelmente isentas de sujidade ou matéria orgânica;› Deve ser usada a quantidade de produto recomendada pelo fabricante.

As Figuras 5-9 e 5-10 detalham o procedimento para lavagem das mãos e fricção antisséptica, respetivamente.

¹¹ Adaptado de World Health Organization (2010) e Direção-Geral da Saúde (2010).

FIGURA 5-9 · PROCEDIMENTO PARA LAVAGEM DAS MÃOS¹²

Duração total do procedimento: 40-60 segundos



1.
Molhar as mãos com água e aplicar sabão em quantidade suficiente para cobrir todas as superfícies das mãos.



2.
Esfregar as palmas das mãos uma na outra.



3.
Esfregar a palma da mão direita sobre o dorso da mão esquerda, com os dedos entrelaçados.



4.
Repetir o passo 4 trocando a posição das mãos (palma da mão esquerda sobre a mão direita).



6.
Esfregar a parte de trás dos dedos nas palmas da mão oposta, com os dedos entrelaçados.



7.
Esfregar o polegar direito com movimentos rotativos na palma da mão esquerda.



8.
Repetir o passo 7, trocando a posição das mãos (polegar esquerdo na palma da mão direita).

¹² Com base no folheto da DGS, sob a égide da World Alliance for Patient Safety.



9.
Esfregar rotativamente para trás e para a frente os dedos da mão direita na palma da mão esquerda.



10.
Repetir o passo 9, trocando a posição das mãos (dedos da mão esquerda na palma da mão direita).



11.
Enxaguar as mãos com água.



12.
Secar as mãos com toalha de papel descartável.



13.
Se aplicável, utilizar a toalha de papel para fechar a torneira.



14.
A higienização está concluída, e as mãos preparadas para iniciar o procedimento.

FIGURA 5-10 • PROCEDIMENTO PARA FRICÇÃO ANTISSÉTICA

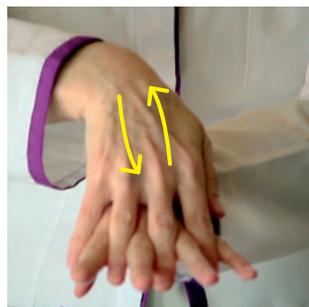
Duração total do procedimento: 20-30 segundos



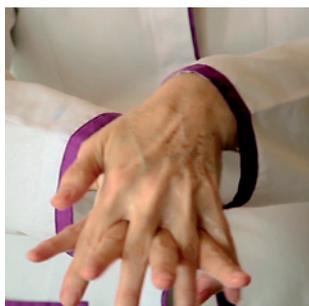
1.
Aplicar a SABA numa das mãos, que deve estar em forma de concha. A quantidade de SABA a aplicar deve ser a necessária para cobrir todas as superfícies das mãos.



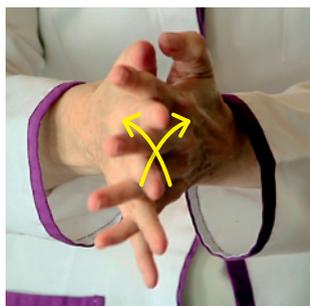
2.
Esfregar as palmas das mãos uma na outra.



3.
Esfregar a palma da mão direita sobre o dorso da mão esquerda, com os dedos entrelaçados.



4.
Repetir o passo anterior, trocando a posição das mãos (palma da mão esquerda sobre a mão direita).



5.
Esfregar as mãos, palma com palma, entrelaçando os dedos.



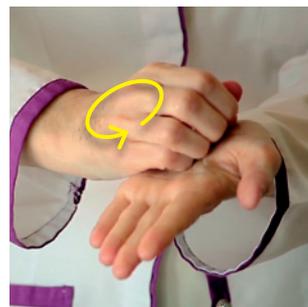
6.
Esfregar a parte de trás dos dedos nas palmas da mão oposta, com os dedos entrelaçados.



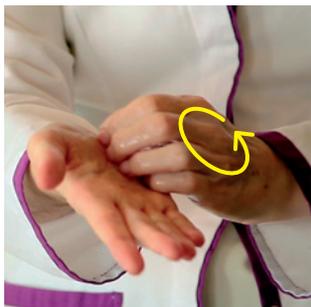
7.
Esfregar o polegar direito, com movimentos rotativos, na palma da mão esquerda.



8.
Repetir o passo anterior, trocando a posição das mãos (polegar esquerdo na palma da mão direita).



9.
Esfregar rotativamente para trás e para a frente os dedos da mão direita na palma da mão esquerda.



10.
Repetir o passo anterior, trocando a posição das mãos (dedos da mão esquerda na palma da mão direita).



11.
Uma vez secas as mãos, a higienização está concluída. As mãos preparadas para iniciar o procedimento.

Independentemente da técnica escolhida, os normativos sobre higiene das mãos recomendam os seguintes princípios:

- › Retirar joias e adornos das mãos e usar os antebraços;
- › Manter as unhas limpas, curtas e sem verniz. Não usar unhas artificiais;
- › Respeitar os vários passos do procedimento de higienização;
- › Secar bem as mãos utilizando toalhas de papel descartáveis;
- › Usar frequentemente cremes dermoprotetores.

- › Não se recomenda o uso de toalhas de tecido de uso múltiplo em unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- › Não iniciar a preparação do material nem qualquer outra atividade (p. ex., colocação de luvas) com as mãos húmidas.
- › Não usar água quente para lavar as mãos (aumento do risco de dermatite).
- › Não usar fricção antisséptica quando as mãos estão visivelmente sujas.
- › Não usar SABA após exposição de pele não intacta a sangue ou fluidos biológicos; nestes casos as mãos devem ser lavadas com sabão comum ou antisséptico em água corrente, e secas com toalhas de papel descartáveis.

A Norma de Orientação Farmacêutica «Higienização das mãos» (2009) preconiza que a correta higiene das mãos é responsabilidade de cada farmacêutico que preste cuidados de saúde em contacto direto com o doente. Adicionalmente, são estipuladas responsabilidades do farmacêutico diretor técnico (Quadro 5-2). Apesar de simples, os procedimentos de higienização das mãos têm baixos níveis de adesão, conforme tem sido amplamente documentado, pelo que a formação deve focar aspetos comportamentais, e não apenas técnicos.

QUADRO 5-2 · RESPONSABILIDADE DO FARMACÊUTICO DIRETOR TÉCNICO NA HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS¹³

- › Proporcionar aos profissionais de saúde um abastecimento contínuo de água potável, acessível nas instalações, bem como sabão ou, em substituição, acesso fácil a uma solução alcoólica adaptada para fricção das mãos.
- › Fazer da higienização das mãos uma prioridade e proporcionar o apoio administrativo e os recursos económicos adequados.
- › Proporcionar aos profissionais de saúde a formação e o tempo necessário para realizarem atividades de controlo de infeções, incluindo a implementação de um programa de promoção da higienização das mãos.
- › Pôr em prática um programa multidisciplinar para melhorar o cumprimento das práticas recomendadas de higienização das mãos por parte dos profissionais de saúde.

O uso de luvas na prestação de cuidados de saúde visa reduzir o risco de contaminação das mãos, protegendo o profissional de saúde e minimizando a transmissão de microrganismos patogénicos aos doentes. As luvas devem ser usadas apenas quando indicado, não só devido ao custo, mas também pelos riscos que acarretam, nomeadamente perda de destreza, transpiração excessiva e potencial alergia ao látex (profissional de saúde e/ou utente).

É consensual que o uso de luvas não é obrigatório na administração de medicamentos injetáveis, exceto quando:

1. Existe o risco de entrar em contacto com o sangue do cliente ou outro fluido biológico potencialmente contaminante;
2. A pele do cliente não está íntegra (p. ex., eczema, corte, queimadura ou infeções da pele);
3. A pele do profissional de saúde não está íntegra (p. ex., eczema, pele gretada ou seca).

Nestas circunstâncias, os profissionais de saúde devem utilizar luvas não esterilizadas, descartáveis e de tamanho adequado, para não comprometer a destreza manual.

Pensos ou lesões devem ser cobertos por pensos à prova de água, independentemente do uso de luvas.

¹³ Com base em Departamento da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos (2009b).

Os materiais indicados para as luvas são o látex ou, no caso de alergia ou sensibilidade a esta substância, o nitrilo. As luvas empoadas não têm vantagem e, no caso do látex, podem aumentar o risco de alergia, por aerossolização de proteínas do látex. Deve verificar-se na informação do fabricante das luvas se há precauções relativamente aos produtos de cuidados da pele que se pretenda utilizar. Por exemplo, os cremes para as mãos à base de óleo podem danificar o látex.

Importa sublinhar que as luvas não substituem a higienização das mãos. A proteção conferida pelas luvas não é total, e existe possibilidade de contaminação das mãos durante a sua remoção.

A Figura 5-11 descreve o procedimento para utilização de luvas na administração de injetáveis, quando indicado, nas circunstâncias supramencionadas. Salienta-se que, depois de colocadas, as luvas não devem ser usadas para escrever ou tocar em qualquer superfície; antes da administração podem ficar contaminadas, depois da administração podem contaminar o ambiente. As luvas devem ser descartadas para um contentor de resíduos do grupo III (material contaminado) ou para lixo não contaminado, equiparado a urbano, segundo o seu grau de contaminação. Reitera-se a importância de não usar joias, adornos ou unhas compridas, que podem danificar a integridade das luvas.

FIGURA 5-11 · PROCEDIMENTO PARA UTILIZAÇÃO DE LUVAS NA ADMINISTRAÇÃO DE INJETÁVEIS (QUANDO INDICADO)¹⁴



¹⁴ Adaptado de DGS (2014b) e Departamento da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos (2009b).

- › Por rotina, não usar luvas para administração de medicamentos por via intradérmica, subcutânea ou muscular.
- › Não usar o mesmo par de luvas para mais de um cliente.
- › Não lavar ou friccionar com SABA luvas de uso único, para reutilização.
- › As luvas não conferem proteção contra picada acidental.

5.6. PREPARAÇÃO DO MEDICAMENTO INJETÁVEL

Os procedimentos para a preparação de medicamentos injetáveis variam de acordo com a respetiva forma de apresentação. O passo inicial comum a todas as preparações consiste em retirar o acondicionamento primário da embalagem secundária e verificar se os caracteres organoléticos do medicamento correspondem aos descritos no RCM (p. ex., cor, presença ou ausência de partículas em suspensão ou aderência do pó). A presença de características diferentes das descritas, como escurecimento, presença de precipitado, alteração de cor ou turvação, podem significar que o medicamento está alterado, o que exige a rejeição da embalagem.

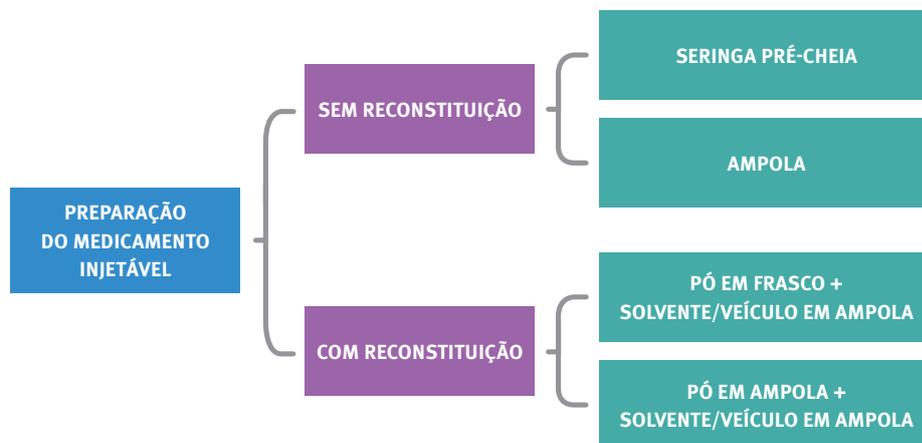
Neste acondicionamento, regra geral não é necessário preparar o medicamento, exceto se for necessário proceder à reconstituição (p. ex., Zostavax®) ou eventualmente expelir porções de medicamento (p. ex., administração da vacina da gripe a uma criança com menos de 36 meses).

Na farmácia comunitária, a picada acidental com material perfurante pode ocorrer quando se reencapsulam ou manuseiam agulhas de forma errada, ou ainda quando inadvertidamente se deixa agulhas soltas não protegidas.

Deve ser garantida a presença permanente de contentor de descarte de material cortante e perfurante no local de manuseamento de agulhas.

Os medicamentos injetáveis podem apresenta-se em seringas injetáveis, pré-carregadas e descartáveis, em ampolas ou frascos para injetáveis, conforme se resume na Figura 5-12.

FIGURA 5-12 - PANORÂMICA DAS FORMAS DE APRESENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS



A situação mais simples é aquela em que o medicamento se apresenta como uma seringa injetável, como no caso de algumas vacinas (p. ex., vacina contra a gripe sazonal, vacina contra a hepatite A ou vacinas antipneumocócicas). Neste acondicionamento, regra geral não é necessário preparar o medicamento, exceto se for necessário proceder à reconstituição (p. ex., Zostavax®) ou eventualmente expelir porções de medicamento (p. ex., administração da vacina da gripe a uma criança com menos de 36 meses).

Seguidamente apresentam-se várias tabelas que descrevem e fundamentam o procedimento de preparação de medicamentos injetáveis. Estes procedimentos estão disponíveis para impressão ou cópia nos Anexos VI a IX. A Tabela 5-8 resume a preparação de um medicamento que se apresente em **seringa injetável**, sem reconstituição.

TABELA 5-8 - PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO INJETÁVEL SEM RECONSTITUIÇÃO: SERINGA INJETÁVEL

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	<p>Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações (Anexo V)</p>

	PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	<p>1. Seguir as indicações do RCM quanto à expulsão do ar excedente na seringa, mediante uma ligeira pressão no seu êmbolo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Em geral, o ar excedente na seringa deve ser expulso. Há exceções (p. ex., Lovenox® nas dosagens de 20 mg/0,2 ml e 40 mg/0,4 ml).
	<p>2. Se estiver tudo conforme, proteger a agulha da exposição ao ar, mantendo a tampa de proteção em superfície plana e inserindo a agulha no seu centro.</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Evitar contaminação. › Prevenir picada acidental.
	<p>3. Prosseguir de imediato para a administração.</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Minimizar a contaminação microbiológica e a eventual perda de estabilidade do medicamento.

Frequentemente, as seringas pré-carregadas de diferentes dosagens do mesmo medicamento apresentam-se em embalagens muito semelhantes, pelo que é fundamental uma dupla verificação da dosagem a administrar.

Algumas preparações injetáveis disponíveis em seringa pré-carregada descartável, para reconstituição, têm orientações específicas sobre o modo de preparação (p. ex., Risperdal Consta®), pelo que deve ser sempre consultada a informação no RCM.

As **ampolas** contêm, em geral, preparações na forma líquida, porém também podem conter formas sólidas (p. ex., Jaba B12®). Conforme já referido no Capítulo 3, algumas ampolas apresentam um anel colorido em redor do gargalo ou um ponto específico na sua parte superior indicando a zona onde foi previamente entalhada, o que permite a sua quebra mais fácil. A preparação de uma solução pronta a administrar, em ampola, está resumida na Tabela 5-9.

TABELA 5-9 · PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO INJETÁVEL SEM RECONSTITUIÇÃO: AMPOLA

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na seqüência do procedimento inicial comum a todas as preparações (Anexo V)	
	<p>1. Bater suave e rapidamente com o dedo no topo da ampola, até o líquido descer totalmente para o corpo da ampola.</p> <p>› Recolher o volume total do líquido, garantindo a administração exata da dose pretendida.</p>
	<p>2. Identificar a zona de pressão para quebrar a ampola (p. ex., ponto colorido) e, com uma compressa em torno do seu topo, fazer pressão rápida e firme em direção oposta à do corpo.</p> <p>› Impedir que os estilhaços de vidro provoquem traumatismo nos dedos do profissional.</p>
	<p>3. Descartar o topo da ampola para contentor apropriado.</p> <p>› Evitar acidentes e promover o correto tratamento dos resíduos.</p>
	<p>4. Utilizando uma seringa e agulha estéreis, introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o conteúdo total para a seringa, puxando suavemente o êmbolo da seringa.</p>
	<p>a. Deve ser utilizada uma agulha com comprimento suficiente para chegar ao fundo da ampola; o bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido;</p> <p>b. Se necessário, inverter a ampola para trazer todo o líquido para o alcance da agulha.</p> <p>› Prevenir a aspiração de ar.</p> <p>› Evitar o desperdício de medicamento e garantir a administração exata da dose pretendida.</p>
	<p>5. Depois de aspirar todo o medicamento para a seringa, remover a agulha da ampola e descartar o seu corpo para contentor apropriado.</p> <p>› Evitar acidentes e promover correto tratamento de resíduos.</p>

	PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	6. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo um pouco mais e, depois, pressioná-lo para expelir o ar excedente.	› Garantir o esvaziamento total da agulha para o interior da seringa e evitar a perda de medicamento.
	7. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa: a. Segurar a seringa na vertical (agulha para cima); b. Bater no corpo da seringa, para que as bolhas subam; c. Puxar ligeiramente o êmbolo e, de seguida, empurrá-lo, ejetando o ar para o topo da seringa. Não ejetar líquido.	
	8. Descartar a agulha de aspiração para o contentor de cortantes.	› Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
	9. Sem retirar a tampa de proteção, adaptar nova agulha na seringa.	› Evitar o contacto do medicamento que fica residualmente no exterior da agulha com os tecidos, reduzindo eventual dor e inflamação.
	10. Colocar a seringa preparada num tabuleiro ou bancada limpa.	› Prevenir a contaminação do medicamento.
	11. Prosseguir de imediato para a administração.	› Minimizar a contaminação microbiológica e a eventual perda de estabilidade do medicamento.

Após o uso, as agulhas e os materiais de acondicionamento de vidro devem ser imediatamente descartados para o contentor apropriado, no local onde foram usados.

O procedimento para reconstituição de um medicamento injetável no qual o pó e o solvente/veículo se apresentem em ampola encontra-se descrito na Tabela 5-10.

A reconstituição do medicamento deve ser feita de acordo com as instruções do respetivo RCM, utilizando exclusivamente o solvente/veículo incluído na embalagem.

TABELA 5-10 · PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO INJETÁVEL COM RECONSTITUIÇÃO: PÓ E VEÍCULO EM AMPOLA

	PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	<p>Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações (Anexo V)</p>	
<p>Ampola com veículo</p>		
	<p>1. Bater suave e rapidamente com o dedo no topo da ampola, até o líquido descer totalmente para o corpo da ampola.</p>	<p>› Utilizar o volume total do líquido, garantindo a administração exata da dose pretendida.</p>
	<p>2. Identificar a zona de pressão para quebrar a ampola (p. ex., ponto colorido) e, com uma compressa em torno do topo da ampola, fazer pressão rápida e firme em direção oposta à do corpo.</p>	<p>› Impedir que os estilhaços de vidro provoquem traumatismo nos dedos do profissional.</p>

	PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	<p>3. Descartar o topo da ampola para contentor apropriado.</p>	<p>› Evitar acidentes e promover o correto tratamento dos resíduos.</p>
	<p>4. Utilizando uma seringa e agulha estéreis, introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o conteúdo total para a seringa, puxando suavemente o êmbolo da seringa:</p> <p>a. Deve ser utilizada uma agulha com comprimento suficiente para chegar ao fundo da ampola; o bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido;</p> <p>b. Se necessário, inverter a ampola para trazer todo o líquido para o alcance da agulha.</p>	<p>› Prevenir a aspiração de ar.</p> <p>› Evitar o desperdício de medicamento e garantir a administração exata da dose pretendida.</p>
	<p>5. Depois de aspirar todo o medicamento para a seringa, remover a agulha da ampola e descartar o seu corpo para contentor apropriado.</p>	<p>› Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.</p>
	<p>6. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo um pouco mais e, depois, pressioná-lo para expelir o ar excedente.</p>	<p>› Garantir o esvaziamento total da agulha para o interior da seringa e evitar a perda de medicamento.</p>
	<p>7. Reencapsular a agulha, mantendo a cápsula de proteção em superfície plana e inserindo a agulha no seu centro. Reservar a seringa carregada com veículo.</p>	

	PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Ampola com pó		
	<p>8. Identificar a zona de pressão para quebrar a ampola (p. ex., ponto colorido) e, com uma compressa em torno do seu topo, fazer pressão rápida e firme em direção oposta à do corpo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Impedir que os estilhaços de vidro provoquem traumatismo nos dedos do profissional.
	<p>9. Descartar o topo da ampola para contentor apropriado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Evitar acidentes e promover o correto tratamento dos resíduos.
	<p>10. Recuperar a seringa que contém o solvente/veículo e introduzir a agulha na ampola. Descarregar lentamente todo o líquido contra a parede interna da ampola.</p> <p>a. Evitar a descarga direta no pó.</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Promover a reconstituição do medicamento. › Evitar a formação de bolhas de ar ou espuma no seio do pó.
	<p>11. Dissolver/homogeneizar bem o pó no solvente/veículo, agitando suavemente ou rodando a ampola entre as mãos.</p> <p>a. Garantir a solubilização/homogeneização total da preparação.</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Evitar a produção de espuma (resultante de agitação enérgica), que dificulta a posterior aspiração total do medicamento.
	<p>12. Usando a mesma seringa, introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente a totalidade do seu conteúdo, puxando suavemente o êmbolo da seringa:</p> <p>a. Deve ser utilizada uma agulha com comprimento suficiente para chegar ao fundo da ampola; o bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido;</p> <p>b. Se necessário, inverter a ampola para trazer todo o líquido para o alcance da agulha.</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Prevenir a aspiração de ar. › Evitar o desperdício de medicamento e garantir a administração exata da dose pretendida.

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	<p>13. Depois de aspirar todo o medicamento para a seringa, remover a agulha da ampola e descartar o seu corpo para contentor apropriado.</p> <p>› Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.</p>
	<p>14. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo um pouco mais, e depois, pressioná-lo para expelir o ar excedente.</p> <p>› Garantir o esvaziamento total da agulha para o interior da seringa e evitar a perda de medicamento.</p>
	<p>15. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa:</p> <ol style="list-style-type: none"> Segurar a seringa na vertical (agulha para cima); Bater no corpo da seringa, para que as bolhas subam; Puxar ligeiramente o êmbolo e, de seguida, empurrá-lo, ejetando o ar para o topo da seringa. Não ejetar líquido.
	<p>16. Descartar a agulha de aspiração para o contentor de cortantes.</p> <p>› Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.</p>
	<p>17. Sem retirar a tampa de proteção, adaptar nova agulha na seringa.</p> <p>› Evitar o contacto do medicamento que fica residualmente no exterior da agulha com os tecidos, reduzindo eventual dor e inflamação.</p>
	<p>18. Colocar a seringa preparada num tabuleiro ou bancada limpa.</p> <p>› Prevenir a contaminação do medicamento.</p>
	<p>19. Prosseguir de imediato para a administração.</p> <p>› Minimizar a contaminação microbiológica e a eventual perda de estabilidade do medicamento.</p>

O conteúdo dos frascos para injetáveis (*vial*) pode apresentar-se na forma líquida ou sólida estéril (pó ou liofilizado), sendo neste caso acompanhado de uma ampola com o solvente ou veículo. Ao contrário da ampola, e porque o acondicionamento da substância no frasco é feito em vácuo, forma-se um sistema fechado que, para permitir retirar o respetivo conteúdo mais facilmente, exige a injeção de ar no sistema, num volume correspondente ao que se pretende retirar.

Estão desaconselhados os frascos multidose, pelo risco de contaminação cruzada.

Por último, na Tabela 5-11 apresenta-se o procedimento para a reconstituição de um medicamento injetável no qual o pó se apresente em frasco para injetáveis e o veículo em ampola.

TABELA 5-11 • PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO INJETÁVEL COM RECONSTITUIÇÃO: PÓ EM FRASCO E VEÍCULO EM AMPOLA

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	<p>Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações (Anexo V)</p>
Ampola com veículo	
	<p>1. Bater suave e rapidamente com o dedo no topo da ampola até o líquido descer totalmente para o corpo da ampola.</p> <p>› Recolher o volume total do líquido, garantindo a administração exata da dose pretendida.</p>
	<p>2. Identificar a zona de pressão para quebrar a ampola (p. ex., ponto colorido) e, com uma compressa em torno do seu topo, aplicar pressão rápida e firme em direção oposta à do corpo.</p> <p>› Impedir que os estilhaços de vidro provoquem traumatismo nos dedos do profissional.</p>

	PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	<p>3. Descartar o topo da ampola para contentor apropriado.</p>	<p>› Evitar acidentes e promover o correto tratamento dos resíduos.</p>
	<p>4. Utilizando uma seringa e agulha estéreis, introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente a totalidade do seu conteúdo, puxando suavemente o êmbolo da seringa:</p> <p>a. Deve ser utilizada uma agulha com comprimento suficiente para chegar ao fundo da ampola; o bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido;</p> <p>b. Se necessário, inverter a ampola para trazer todo o líquido para o alcance da agulha.</p>	<p>› Prevenir a aspiração de ar.</p> <p>› Evitar o desperdício de medicamento e garantir a administração exata da dose pretendida.</p>
	<p>5. Depois de aspirar todo o medicamento para a seringa, remover a agulha da ampola e descartar o seu corpo para contentor apropriado.</p>	<p>› Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.</p>
	<p>6. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo um pouco mais e, depois, pressioná-lo para expelir o ar excedente.</p>	<p>› Garantir o esvaziamento total da agulha para o interior da seringa e evitar a perda de medicamento.</p>
	<p>7. Reencapsular a agulha, mantendo a cápsula de proteção em superfície plana e inserindo a agulha no seu centro. Reservar a seringa carregada com veículo.</p>	

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Frasco	
	<p>8. Remover a capa metálica do frasco que contém o pó e expor a cobertura de borracha.</p> <ul style="list-style-type: none"> › Expor uma superfície que pode ser perfurada com a agulha.
 	<p>9. Limpar a tampa de borracha com compressa embebida em álcool a 70°. Com o frasco em superfície plana, inserir a agulha no centro da tampa de borracha e injetar lentamente todo o veículo contra a parede interna do frasco. Evitar a descarga direta no pó. Remover a agulha e protegê-la, reencapsulando-a conforme descrito.</p> <ul style="list-style-type: none"> › Promover a reconstituição do medicamento. › Evitar a formação de bolhas ou espuma no seio do pó.
	<p>10. Homogeneizar bem o pó com o veículo, colocando o frasco entre as mãos e rodando-o suavemente ou fazendo movimento de bascula.</p> <ul style="list-style-type: none"> › Evitar a formação de espuma (resultante de agitação enérgica), que dificulta a posterior aspiração total do medicamento.
	<p>11. Medir na seringa o volume de ar correspondente ao volume de líquido a aspirar. Com o frasco em superfície plana, inserir a agulha no centro da tampa de borracha e injetar o ar no espaço aéreo.</p> <p>a. Evitar a injeção de ar dentro do líquido.</p> <ul style="list-style-type: none"> › Facilitar a aspiração do conteúdo, evitando a formação de uma pressão negativa. › Evitar a formação de bolhas e espuma.
	<p>12. Inverter o frasco, mantendo o bisel da agulha sempre abaixo do nível do líquido, e retirar a quantidade pretendida deixando que a ação da pressão do frasco preencha gradualmente a seringa.</p> <ul style="list-style-type: none"> › Evitar a aspiração de ar.

	PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	<p>13. Depois de todo o medicamento ser aspirado para a seringa, puxar o êmbolo um pouco mais e, depois, pressioná-lo para expelir o ar excedente.</p>	<p>› Garantir o esvaziamento total da agulha e evitar a perda de medicamento.</p>
	<p>14. Descartar o frasco para contentor apropriado.</p>	<p>› Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.</p>
	<p>15. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa:</p> <ol style="list-style-type: none"> Segurar a seringa na vertical (agulha para cima); Bater no corpo da seringa, para que as bolhas subam; Puxar ligeiramente o êmbolo e, de seguida, empurrá-lo, ejetando o ar para o topo da seringa. Não ejetar líquido. 	
	<p>16. Descartar a agulha de aspiração para o contentor de cortantes.</p>	<p>› Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.</p>
	<p>17. Sem retirar a tampa de proteção, adaptar nova agulha na seringa.</p>	<p>› Evitar o contacto do medicamento que fica residualmente no exterior da agulha com os tecidos, reduzindo eventual dor e inflamação.</p>
	<p>18. Colocar a seringa preparada num tabuleiro ou bancada limpa.</p>	<p>› Prevenir a contaminação do medicamento.</p>
	<p>19. Prosseguir de imediato para a administração.</p>	<p>› Minimizar a contaminação microbiológica e a eventual perda de estabilidade do medicamento.</p>

O Quadro 5-3 descreve os cuidados a ter sempre que se manipula dispositivos de injeção, com vista a prevenir a contaminação da preparação e a transmissão de infeção.

QUADRO 5-3 · CUIDADOS A TER NA MANIPULAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE INJEÇÃO

- › Higienizar as mãos.
- › Evitar contactos entre objetos não estéreis e a ponta e o eixo do êmbolo da seringa e/ou a agulha (p. ex., bancada ou materiais nela existentes).
- › Evitar tocar com a mão na agulha e na ponta e no eixo da seringa.
- › Colocar a agulha na seringa sem retirar a tampa de proteção.
- › Depois de desselado o acondicionamento primário, a preparação deve ser rapidamente retirada para a seringa, evitando a sua exposição ao ar.
- › Evitar a exposição ao ar da agulha que vai ser utilizada para a administração.

A possibilidade de misturar medicamentos na mesma seringa deve ser confirmada no RCM das especialidades farmacêuticas envolvidas, no ponto 6.2. – Incompatibilidades.

Também designadas como interações farmacêuticas, as incompatibilidades são fenómenos de natureza física, química ou físico-química que ocorrem aquando da mistura de duas ou mais medicamentos ou de um medicamento com um veículo, durante o período de conservação e/ou administração.

Estas reações podem causar:

- › Alterações organoléticas (alteração de cor, escurecimento, consistência, turvação, formação de cristais, floculação, precipitação);
- › Inativação ou diminuição da atividade dos fármacos;
- › Formação de novos compostos (que podem ser ativos, inócuos, ou até mesmo tóxicos).

O facto de não se observarem alterações macroscópicas não permite excluir definitivamente a existência de incompatibilidades físico-químicas.

Salvo indicação expressa do fabricante, a mistura de medicamentos na mesma seringa deve ser evitada, devido a potenciais problemas de incompatibilidade.

Bibliografia

- Assembleia da República (2015). Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro. Quarta alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, conformando-o com a Lei n.º 2/2013, de 10 de janeiro, que estabelece o regime jurídico de criação, organização e funcionamento das associações públicas profissionais. *Diário da República*, Série I, n.º 173, 7010-48.
- Beardsley, R. S., Kimberlin, C. L., & Tindall, W. N. (2012). *Communication skills in pharmacy practice: A practical guide for students and practitioners*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Centers for Disease Control and Prevention (2011). General recommendations on immunization – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 60(2), 1-64.
- Conselho da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos (2010). *Glossário Farmacêutico Português*. Ordem dos Farmacêuticos.
- Departamento da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos (2009a). Administração de medicamentos injetáveis. Norma de Orientação Farmacêutica FC.IF.0001.01. Ordem dos Farmacêuticos.
- Departamento da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos (2009b). Higienização das mãos. Norma de Orientação Farmacêutica FC.IF.0002.01. Ordem dos Farmacêuticos.
- Department of Health (2013). *The Australian immunisation handbook* (10.ª ed.). Commonwealth of Australia. Disponível em: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>. Consultado em abril de 2014.
- Direção-Geral da Saúde (2010). Orientação de boa prática para a higiene das mãos nas unidades de saúde. Circular normativa n.º 13/DQS/DSD. Disponível em: www.dgs.pt.
- Direção-Geral da Saúde (2011). Programa Nacional de Vacinação 2012. Norma n.º 040/2011. Disponível em: www.dgs.pt.
- Direção-Geral da Saúde (2014a). Uso e gestão de luvas nas unidades de saúde. Norma n.º 013/2014. Disponível em: www.dgs.pt.
- Direção-Geral da Saúde (2014b). Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2014/2015. Orientação n.º 016/2014. Disponível em: www.dgs.pt. Consultado em abril de 2014.
- Infopédia [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2014. Disponível em: www.infopedia.pt/termos-medicos.
- Immunisation Action Coalition. *Screening checklist for contraindications to vaccines for adults*. Disponível em www.immunize.org. Consultado em julho de 2015.
- Immunisation procedures (2012). In Salisbury, D., Ramsay, M., Noakes, K. (coords.). *Immunisation against infectious disease* (pp. 25-24). Department of Health (GB).
- INFARMED I. P. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro.
- INFARMED I. P. Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro.
- INFARMED I. P. Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho.
- Kroger, A. T., Atkinson, W. L., Pickering, L. K. (2012). General Immunisation Practices. In S. A. Plotkin, W. A. Orenstein, & P. Offit (coords.), *Vaccines* (6.ª ed.) (pp. 88-112). Elsevier Saunders.
- McAleer, P., Todorov, A., & Belin, P. (2014). How do you say «hello»? Personality impressions from brief novel voices. *PLoS ONE*, 9(3), 1-9.
- Ministério da Saúde (2001). Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro. Aprova o novo Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. *Diário da República*, Série I, n.º 261, 7150-65, com as alterações introduzidas por diplomas posteriores.

- Ministério da Saúde (2007). Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. No uso da autorização legislativa concedida pela Lei n.º 20/2007, de 12 de junho, estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina. *Diário da República*, Série I, n.º 168, 6083-90, com as alterações introduzidas por diplomas posteriores.
- Ministério da Saúde (2007). Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias. *Diário da República*, Série I, n.º 211, 7993.
- Monteiro, C., Marques, F. B., & Ribeiro, C. F. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *RPMGF – Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 23, 63-73.
- Ordem dos Farmacêuticos, Associação Nacional das Farmácias, Grupo Farmacêutico da União Europeia (2001). *Boas práticas de farmácia* (2.ª ed.). Lisboa.
- Potter, P. A., Perry, A. G., Stockert, P., Hall, A., & Ochs, G. (Coords.) (2014). *Fundamentals of nursing* (8.ª ed.). Mosby.
- Rovers, J. P., Currie J. D., Hagel, H. P., McDonough, R. P., Sobotka, J. L. (1998). *A practical guide to pharmaceutical care*. Washington: American Pharmaceutical Association.
- Secoli, S. R. (2001). Interações medicamentosas: Fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 35(1), 28-34.
- (S.n.) (2008). *Lippincott's nursing procedures* (5.ª ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Willis, J., & Todorov, A. (2006). First impressions: Making up your mind after a 100-ms exposure to a face. *Psychological Science*, 17(7), 592-8.
- World Health Organisation (2010). *WHO Best practices for injections and related procedures toolkit*. Disponível em http://www.who.int/injection_safety/9789241599252/en. Consultado em agosto de 2015.

6

FASE DE ADMINISTRAÇÃO

GABRIELA MOURA PLÁCIDO

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- › Enunciar as características da via parentérica;
- › Descrever sumariamente as particularidades das vias SC e IM;
- › Resumir as zonas anatómicas recomendadas para administração de medicamentos injetáveis por via SC e IM;
- › Descrever a identificação rigorosa da zona de aplicação de medicamentos por via IM;
- › Descrever os procedimentos de administração de medicamentos pelas vias SC e IM;
- › Discutir o risco de exposição acidental ao sangue;
- › Dar exemplos de medidas a adotar na prevenção da picada acidental;
- › Descrever o procedimento de atuação após picada acidental.

6.1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO PARENTÉRICA

Tendo por objetivo o diagnóstico, o tratamento, a cura, o alívio ou a prevenção de problemas de saúde, os medicamentos são administrados no organismo por diferentes vias (p. ex., via oral, via inalatória, via tópica ou via injetável).

Neste capítulo, vamos abordar exclusivamente a via parentérica, que permite a administração do medicamento diretamente na circulação sistêmica ou em tecidos vascularizados. Conforme foi referido no Capítulo 3, a escolha desta via depende de fatores como:

- › Ausência de cooperação do doente (por inacessibilidade da via oral, vômitos ou inconsciência);
- › Características do medicamento a administrar, como a estabilidade ou a taxa de absorção no trato GI (p. ex., a insulina é desnaturada em meio ácido, e a heparina é pouco absorvida);
- › Rapidez de início de ação pretendida.

A OMS defende que a via parentérica só deve ser utilizada quando o recurso a vias não invasivas não é possível, considerando ser esta a melhor forma de prevenir lesões locais ou infeções associadas àquela via (WHO, 2010).

O Quadro 6-1 apresenta vantagens e desvantagens da via injetável, comparativamente com outras vias de administração.

QUADRO 6-1 · VANTAGENS E DESVANTAGENS DA VIA PARENTÉRICA

VANTAGENS	DESVANTAGENS
<ul style="list-style-type: none">› Efeito terapêutico mais rápido que a via oral;› Maior biodisponibilidade do fármaco administrado (em relação à via oral);› Maior previsibilidade da concentração sanguínea do fármaco;› Ausência de efeito de primeira passagem hepático.	<ul style="list-style-type: none">› Dificuldade de reverter o efeito do medicamento depois da administração;› Em geral, necessidade de intervenção de profissionais de saúde qualificados;› Risco de infecção, se não forem cumpridas as condições de assepsia;› Risco de lesões locais;› Gera mais mal-estar ou dor do que outras vias de administração.

Conforme também já foi referido no Capítulo 3, a administração parentérica inclui diferentes vias, consoante o local de administração (p. ex., a via intravenosa, intra-arterial, intradérmica, subcutânea, intramuscular ou intracardíaca). Na farmácia comunitária, face ao tipo de medicação habitualmente administrada (como sejam vacinas, anti-inflamatórios e relaxantes musculares), as vias utilizadas são a SC e a IM; no presente capítulo serão abordadas apenas estas duas vias.

Quando o medicamento é administrado diretamente na circulação sanguínea (via intravenosa), fica logo disponível para ser distribuído, atingindo rapidamente os locais de ação, o que se traduz num efeito praticamente imediato. Quando administrado em tecidos vascularizados (p. ex., no tecido subcutâneo ou muscular), o efeito é mais lento, pois numa primeira fase tem de ser absorvido para a circulação sanguínea. O efeito do medicamento administrado, incluindo o seu início e duração, é condicionado por diferentes fatores. A velocidade de absorção vias depende de:

- › Fatores intrínsecos ao medicamento, como a dimensão da molécula de fármaco, a sua solubilidade e o gradiente de concentração. Uma vez que a absorção no tecido subcutâneo e intramuscular ocorre por difusão simples, em função do gradiente de concentração entre o depósito de fármaco e o plasma, a sua taxa é limitada pela solubilidade do medicamento no líquido intersticial. Assim, e a título de exemplo, as soluções aquosas administradas no músculo são mais rapidamente absorvidas que as soluções oleosas ou as suspensões;
- › Fatores fisiológicos, como a superfície para absorção no local da injeção, bem como a sua irrigação sanguínea (a velocidade de absorção aumenta em tecidos mais vascularizados).

6.2. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A VIA SUBCUTÂNEA

Nesta via, o medicamento é administrado no tecido subcutâneo (tecido conjuntivo sob a derme). Por ser um tecido pouco vascularizado, a absorção do medicamento através dos capilares é lenta e contínua, produzindo um efeito duradouro.

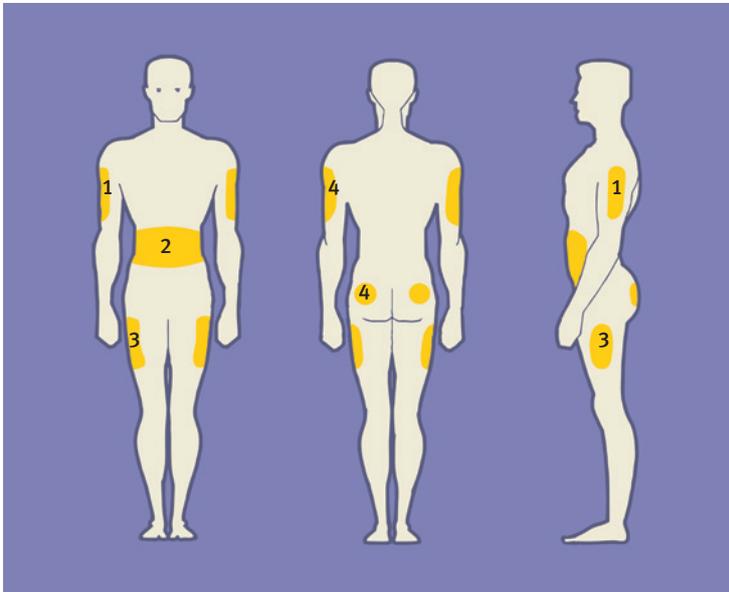
O tecido subcutâneo é sensível a preparações irritantes e a grandes volumes, razão pela qual a via SC só pode ser utilizada para administração de soluções e suspensões de medicamentos que não tenham capacidade irritante apreciável; substâncias viscosas ou irritantes podem provocar dor intensa, necrose e descamação dos tecidos.

A literatura não é consensual quanto ao volume máximo de medicamento a administrar, sendo frequentemente mencionado **um intervalo** entre um e dois mililitros. A administração de grandes volumes provoca a acumulação de líquido nos tecidos, o que pode causar abscessos estéreis, dolorosos e duros.

Teoricamente, a administração de medicamentos por esta via pode ser feita em toda a superfície subcutânea, porém a seleção do local de administração tem de considerar a ausência de grandes músculos, proeminências ósseas, ou nervos subjacentes ao local de aplicação.

As zonas recomendadas (Figura 6-1), devido à menor inervação, fácil acesso e maior capacidade de distensão local do tecido, são as seguintes:

FIGURA 6-1 · ZONAS RECOMENDADAS PARA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA SUBCUTÂNEA



1. Terço médio da face externa da porção superior dos braços;
2. Abdômen, entre os rebordos costais e as cristas ilíacas (com afastamento de 5 cm em relação à cicatriz umbilical, devido à maior vascularização da zona);
3. Terço médio da face antero-lateral da coxa;
4. Região glútea e regiões superiores do dorso.

Para garantir que o medicamento é efetivamente depositado no tecido SC, devem ser observados aspectos como a espessura da camada subcutânea e a seleção dos dispositivos de injeção mais adequados. O peso corporal é, em geral, um indicador da espessura da camada subcutânea, sendo esta um fator determinante na identificação do comprimento da agulha a selecionar para a administração. Este deve ser igual à medida de metade da largura da prega cutânea que se obtém quando se pressiona e eleva a pele, entre o polegar e o indicador, na zona onde se vai fazer a aplicação. Regra geral, a administração de um medicamento por via subcutânea é feita nesta prega cutânea.

A administração por via SC provoca um ligeiro traumatismo tecidual no local de inserção da agulha, porém o risco de lesão por atingir vasos sanguíneos de grande calibre ou nervos é baixo.

As injeções repetidas no mesmo local aumentam a reatividade, tanto pela invasão mecânica constante da agulha, como pelas características e volume do medicamento depositado, o que pode causar alterações na estrutura do tecido adiposo, comprometendo desse modo o padrão de absorção do medicamento. Assim, para reduzir ou eliminar o risco de aparecimento de complicações (Quadro 6-2), nomeadamente a lipodistrofia e a excessiva formação de tecido cicatricial, em particular se houver lugar a administrações continuadas (p. ex., HBPM ou insulino terapia), é importante fazer a rotatividade do local de aplicação.

QUADRO 6-2 · POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES DO USO DA VIA SC

- › Lesão local: dor, nódulos ou necrose de tecidos
- › Infeções inespecíficas ou abscesso
- › Lipodistrofia
- › Excessiva formação de tecido cicatricial por injeções repetidas no mesmo local

Lipodistrofia é a redução da gordura no local de injeções repetidas; manifesta-se frequentemente como uma depressão, que pode ser sentida e observada.

A utilização da via SC em indivíduos com doença vascular oclusiva e má perfusão tecidual condiciona o efeito dos medicamentos, pois a circulação periférica diminuída retarda a absorção do fármaco.

Como exemplos de medicamentos administrados por esta via em farmácia comunitária, temos heparinas de baixo peso molecular (p. ex., Lovenox®), insulinas (p. ex., Lanctus®), algumas hormonas femininas (p. ex., Gonal F®, Ovitrelle®) e algumas vacinas (p. ex., Zostavax®, Varivax®).

6.3. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A VIA INTRAMUSCULAR

A administração por via IM deposita o medicamento diretamente no tecido muscular profundo. O músculo estriado é dotado de elevada vascularização, o que se traduz numa maior velocidade de absorção do medicamento comparativamente com o tecido subcutâneo, conduzindo a uma ação sistémica mais rápida.

A via IM é a preferencial para administração de vacinas e medicamentos irritantes e viscosos, uma vez que o músculo é pouco inervado por fibras sensoriais e, consequentemente, menos sensível.

Nesta via podem ser administrados medicamentos que se apresentem em solução ou suspensão aquosa, ou que contêm um veículo não aquoso (p. ex., oleosos ou glicóis).

A via IM permite a absorção de volumes relativamente mais elevados. O volume máximo de medicamento a administrar depende da dimensão do músculo selecionado e da respetiva capacidade de difusão e absorção. À semelhança do que se verifica em relação à via SC, este assunto não reúne consenso entre os diferentes autores, sendo mencionados volumes entre dois e cinco mililitros para músculos de maior dimensão, e volumes entre um e dois mililitros para músculos mais pequenos.

A administração de um volume superior ao recomendado, além de comprometer a adequada difusão do fármaco, pode comprimir a estrutura neurovascular local, situação de que decorre mal-estar ou dor, aumento da temperatura local, hiperemia, ou mesmo lesão local mais grave, podendo causar alteração da sensibilidade e/ou mobilidade do membro e necrose.

Por serem dotados de uma grande área vascular, o que permite uma rápida absorção, e por apresentarem, em relação a outros músculos, menor risco de lesão de estruturas anatómicas subjacentes, nomeadamente vasos de grande calibre, ossos e estruturas nervosas, os músculos identificados como os mais adequados e seguros para administração de medicamentos são:

- › Deltoide;
- › Glúteo máximo;
- › Glúteo médio e mínimo;
- › Ântero-lateral da coxa (vasto lateral).

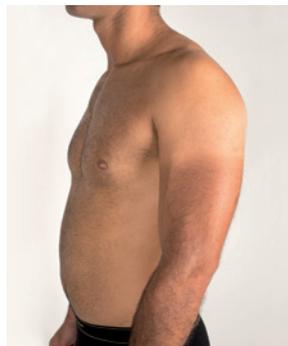
O Quadro 6-3 sistematiza algumas das características dos músculos usados para administração de medicamentos injetáveis.

QUADRO 6-3 - CARACTERÍSTICAS DOS MÚSCULOS USADOS NA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

CARACTERÍSTICAS DOS MÚSCULOS HABITUALMENTE USADOS NA VIA IM

Região deltóidea

- › Músculo: deltoide.
- › Vantagens: músculo de acesso muito fácil.
- › Desvantagem: pequena massa muscular; risco de dano neurovascular devido à proximidade dos nervos axial, radial e braquial e da artéria braquial, que se encontram na parte superior do braço, por debaixo do tricípite e ao longo do úmero.
- › Volume a administrar: 0,5 ml a 2 ml.
- › Posição de administração: sentado.



Músculo mais usado para administração de vacinas em indivíduos com idade superior a doze meses.

Deve evitar-se o uso para administrações sucessivas e para substância mais irritantes, dada a possibilidade de abcesso e necrose local.

Região dorsoglútea

- › Músculo: glúteo máximo.
- › Vantagens: grande massa muscular.
- › Desvantagem: camada de gordura subcutânea inconsistente (o que pode levar à deposição errônea de medicamento fora do tecido muscular); risco de dano do nervo ciático.
- › Volume a administrar: 1 ml a 5 ml.
- › Posição de administração: decúbito ventral com rotação dos pés para dentro (confere maior relaxamento).



Não indicado para crianças e pessoas com atrofia muscular local.

Região ventroglútea

- › Músculo: glúteo médio e mínimo.
- › Vantagens: grande massa muscular livre de estruturas anatómicas importantes, como nervos e vasos de grande calibre.
- › Desvantagem: possibilidade de o doente observar o procedimento de inserção da agulha, o que gera ansiedade; requer considerável treino dos profissionais de saúde.
- › Volume a administrar: 1 ml a 5 ml.
- › Posição de administração: decúbito dorsal ou lateral.



Local preferencial e mais seguro em qualquer faixa etária, sobretudo em indivíduos muito magros ou com edema.

Indicado para grandes volumes e para medicamentos mais viscosos e irritantes.

Região ântero-lateral da coxa

- › Músculo: vasto lateral.
- › Vantagens: área de aplicação extensa e segura, livre de vasos de grande calibre ou nervos importantes; é o músculo mais bem desenvolvido nas crianças; permite melhor controlo em crianças agitadas; pode ser usado em autoadministração por adultos.
- › Desvantagem: a presença de terminações nervosas causa mal-estar depois da injeção.
- › Volume a administrar:
- › Adultos: 1 ml a 5 ml.
- › Crianças: 1 ml a 3 ml.
- › Posição de administração: sentado.



Recomendado para recém-nascidos e crianças com menos de doze meses (podendo ser usado em crianças mais velhas ou adultos).

CONTRAINDICAÇÃO DE ADMINISTRAÇÃO NA REGIÃO DELTÓIDEA:

- › Indivíduos com antecedentes de AVC;
- › Indivíduos com parestesias ou paresias dos braços;
- › Indivíduos submetidos a mastectomia ou esvaziamento cervical.

CONTRAINDICAÇÃO DE ADMINISTRAÇÃO NA REGIÃO GLÚTEA:

- › Indivíduos com atrofia de musculatura glútea (idosos);
- › Indivíduos com parestesia ou paralisia de membros inferiores;
- › Indivíduos com lesões vasculares de membros inferiores.

Quando administrada no músculo, a velocidade de absorção de uma preparação aquosa depende do fluxo sanguíneo no local de injeção.

Nos músculos deltoide ou vasto lateral, a taxa de absorção é mais rápida, por comparação com a mesma administração no glúteo, o que se atribui ao facto de neste último local existir, em geral, mais gordura subcutânea e desta região ser menos perfundida.

A existência de diferenças na distribuição de gordura subcutânea entre géneros pode justificar a menor velocidade de absorção do medicamento nas mulheres, comparativamente aos homens, sobretudo quando a administração é feita na região dorso-glútea. Doentes muito obesos ou edemaciados podem apresentar padrões de absorção diferentes.

A seleção do **local de administração intramuscular** deve considerar:

- › A dimensão do músculo – que deve ser volumoso e bem desenvolvido;
- › A condição muscular do doente (p. ex., a presença de rigidez, flacidez, hérnias, parestesia ou atrofia);
- › O volume do medicamento a administrar (indivíduos de estatura média comportam maior volume que indivíduos magros ou crianças);
- › A preferência do doente (não se sobrepondo esta às indicações constantes no RCM).

Comparada com a via SC, a via IM apresenta maiores riscos de complicações (Quadro 6-4).

QUADRO 6-4 · POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES DA VIA INTRAMUSCULAR

- › Administração intravascular por perfuração acidental de vaso, quando há proximidade de vasos de grande calibre;
- › Lesão de nervos, por trauma ou compressão acidental, com eventual paralisia muscular (p. ex., nervo ciático);
- › Lesão inflamatória muscular, devida a administração de substância irritante ou de grandes volumes;
- › Lesão no osso durante a inserção da agulha;
- › Aparecimento de infecções inespecíficas ou abscessos estéreis ou sépticos, nódulos, fibroses ou hematomas;
- › Administração do medicamento fora do tecido muscular, pela dimensão da camada subcutânea.

A via IM deve ser evitada ou usada com precaução em doentes com mecanismo de coagulação comprometido (nomeadamente sob terapêutica anticoagulantes), dado o elevado risco de formação de hematoma.

Se for necessário ou obrigatório recorrer à utilização da via IM nestes doentes, e se as características do medicamento o permitirem, deve optar-se por uma agulha mais fina (maior Gauge), e/ou aplicar, no final do procedimento de administração, uma firme e mais prolongada compressão no ponto de inserção da agulha (cerca de 2 minutos).

A absorção dos medicamentos por via injetável pode ser modulada:

- › Acelerada com a aplicação de calor (p. ex., banho quente) ou de massagem, ou com a prática de exercício muscular, pela vasodilatação que provocam no local;
- › Retardada com a administração concomitante de vasoconstritores (p. ex., adrenalina) ou com a aplicação de gelo.

A via SC apresenta uma absorção tecidual mais lenta e mais gradual que a via IM.

6.4. TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO

Cada via, subcutânea ou intramuscular, possui uma técnica específica de administração, embora alguns procedimentos sejam comuns. Seguidamente apresentam-se várias tabelas que descrevem e fundamentam o procedimento de administração de medicamentos injetáveis por via SC e IM. Estes procedimentos estão disponíveis para impressão ou cópia nos Anexos X a XIV. Qualquer que seja a via, o procedimento inicial da administração de medicamentos injetáveis está descrito na Tabela 6-1.

TABELA 6-1 · PROCEDIMENTO INICIAL DA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
1. Criar um clima calmo e seguro, e informar o cliente sobre o procedimento, mantendo a seringa/agulha fora do seu ângulo de visão.	Minimizar a ansiedade.
2. Escolher o local anatômico para a administração do medicamento.	Garantir a adequabilidade do local tendo em conta o medicamento a administrar.
3. Posicionar confortavelmente o cliente e, se aplicável, questioná-lo sobre qual foi o local da última administração.	Garantir a rotação do local de administração, para prevenir complicações, como formação de nódulos ou áreas dolorosas.
4. Identificar o local exato para fazer a aplicação.	Garantir a adequabilidade e a segurança de administração do medicamento.
5. Fazer assepsia local da zona de aplicação.	Diminuir a carga biológica da pele.

A administração por via injetável, sendo um procedimento invasivo, está associado a um risco de infeção, o que requer a utilização e o cumprimento rigoroso de técnicas de assepsia. Porém, a necessidade de desinfetar a pele com álcool a 70° antes da administração de injetáveis por via intradérmica ou subcutânea, ou em imunizações por via intramuscular, não é consensual. A ser feita a limpeza local, o seu procedimento encontra-se descrito na Tabela 6-2.

TABELA 6-2 · PROCEDIMENTO DE ASSEPSIA DA PELE NO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

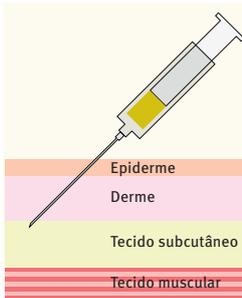
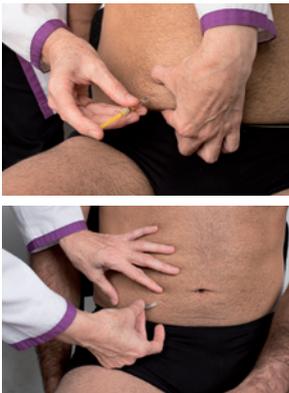
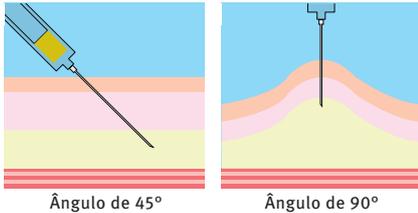
PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
 <ul style="list-style-type: none">› Utilizar uma compressa embebida em álcool a 70°.	Diminuir a carga biológica da pele.
 <ul style="list-style-type: none">› Iniciar a limpeza no local onde vai ser inserida a agulha, partindo do centro para fora num movimento circular, não passando segunda vez por cima da mesma área.	Evitar a auto contaminação.
<ul style="list-style-type: none">› Descartar a compressa para contentor adequado.	Promover o correto tratamento de resíduos.
<ul style="list-style-type: none">› Deixar a pele secar completamente, antes de inserir a agulha no tecido.	Prevenir sensação de ardor pela penetração de álcool no tecido subcutâneo.

Está desaconselhado o uso de algodão, devido ao risco de poderem entrar partículas nos tecidos no ato da punção.

Via subcutânea

A Tabela 6-3 descreve a técnica de administração de medicamentos por via subcutânea.

TABELA 6-3 · TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA SUBCUTÂNEA

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
<p>Na sequência do procedimento inicial comum a todas as administrações e do procedimento de limpeza da pele</p>	
<p>1. Segurar uma compressa seca entre os dedos da mão não dominante, para uso posterior.</p>	<p>Ter a compressa acessível, para quando se remover a agulha do tecido.</p>
<p>2. Com os dedos polegar e indicador da mão não dominante, fazer uma prega cutânea para elevar o tecido subcutâneo, formando uma dobra de gordura que se destaque da camada muscular.*</p>  <p>* Em indivíduos com evidente espessura de tecido subcutâneo, pode dispensar-se a formação da prega cutânea.</p>	<p>Garantir que o medicamento é depositado no tecido cutâneo.</p> 
<p>3. Retirar a agulha da cápsula de proteção e segurar a seringa entre o polegar e os outros dedos da mão dominante, como se fosse um dardo.**</p> <p>** Se não se tratar de um dispositivo pronto a administrar, assegurar que a agulha tem o comprimento adequado à espessura da prega cutânea (metade da largura da prega).</p>	<p>Preparar a inserção.</p> <p>Garantir que se atinge o tecido pretendido.</p>
<p>4. Num movimento único, rápido e firme, inserir a agulha na prega cutânea, num ângulo de 90° ou 45° em relação à superfície epidérmica, dependendo do comprimento da agulha e da espessura do tecido SC.***</p>  <p>*** Em indivíduos muito magros e crianças, em que é difícil fazer uma prega cutânea, o ângulo de inserção da agulha deverá ser de 45°, para evitar atingir o tecido muscular.</p>	 <p>Ângulo de 45° Ângulo de 90°</p>

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
5. Suprimir a prega cutânea (salvo indicação contrária no RCM, como no caso do Lovenox®).	Evitar que o medicamento seja administrado no tecido comprimido e se verifique estímulo das fibras nervosas.
6. Segurar a seringa e puxar ligeiramente o êmbolo para trás, aspirando durante 5 a 10 segundos (exceto no caso da administração de insulinas, heparinas e vacinas). › Se aparecer sangue na seringa, retirar a agulha, descartar o sistema, preparar outra seringa e repetir o procedimento; › Se não aparecer sangue na seringa, injetar o medicamento de modo lento e constante (1 ml por cada 10 segundos).	Garantir que a agulha não perfurou nenhum vaso. O risco de atingir um vaso é baixo, e no caso das heparinas minimiza-se a hemorragia. A injeção lenta e constante permite uma distensão gradual do tecido e a difusão do medicamento, com o mínimo de pressão local.
7. Após a administração, aguardar cerca de 10 segundos.	Permitir que o medicamento se difunda no tecido SC, e não reflua.
8. Remover a agulha num movimento único e rápido, na mesma angulação com que foi inserida, comprimindo de imediato o local da punção com a compressa seca que está na mão não dominante (sem massajar).	Promover o conforto e prevenir a lesão tecidual. Evitar hemorragia, sem alterar o padrão de absorção.
9. Descartar de imediato a seringa e a agulha para o contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
10. Aplicar um penso rápido no local da punção.	Selar o local de punção.
11. Higienizar as mãos.	Controlo de infeção.

Não obstante a execução do procedimento geral de administração de medicamentos por via subcutânea, prevalecem sempre as indicações constantes no RCM dos medicamentos.

HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR

- › Devem ser administradas na almofada de gordura abdominal abaixo da cicatriz umbilical, que, não envolvendo atividade muscular, apresenta menor risco de hemorragia capilar local;
- › O ângulo de inserção da agulha aquando da administração é sempre de 90°;
- › Não deve ser suprimida a prega cutânea durante a administração.

VACINA CONTRA O HERPES ZÓSTER

- › Deve ser administrada por via subcutânea, a 45°, na zona do deltoide.

INSULINA

- › Deve ser administrada preferencialmente no abdómen, braço ou coxas.

Via intramuscular

Um dos passos do procedimento inicial para administração de medicamentos consiste na identificação do local mais adequado para administração. Na via IM, depois da seleção do músculo em que vai ser feita a administração do medicamento, deve encontrar-se com rigor o local para a inserção da agulha (Tabelas 6-4, 6-5, 6-6, 6-7).

TABELA 6-4 · IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL EXATO PARA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO DELTOIDE

	PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	FUNDAMENTO
	<ul style="list-style-type: none">› Posição recomendada: sentado ou deitado, com o ombro e o terço superior do braço expostos.*	Minimizar o desconforto pelo maior relaxamento do local de administração.
	<ul style="list-style-type: none">› Fletir o cotovelo e pousar o braço do cliente sobre o colo, encorajando-o a manter o músculo relaxado.	Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-5).
	<ul style="list-style-type: none">› Palpar a integridade da zona de aplicação e observar a pele.› Colocar a ponta do dedo médio sobre o bordo do acrômio, deixando os dedos na vertical sobre o deltoide.	
	<ul style="list-style-type: none">› Afastar o dedo indicador e o dedo médio, formando um «V».› Colocar três dedos da outra mão em posição transversal, a partir do bordo inferior do acrômio, de modo a formar um triângulo.	
	<ul style="list-style-type: none">› O local da administração situa-se cerca de 5 cm abaixo do acrômio, no centro do triângulo.	

* Não enrolar a manga para cima, em particular se for justa.

TABELA 6-5 · IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL EXATO PARA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO GLÚTEO MÁXIMO

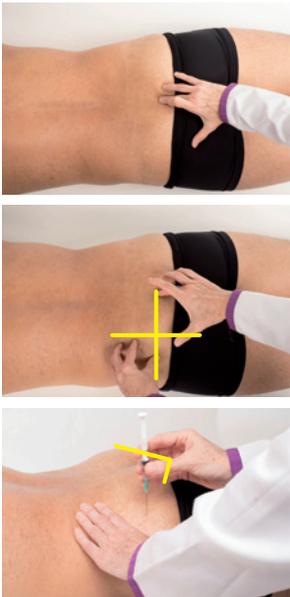
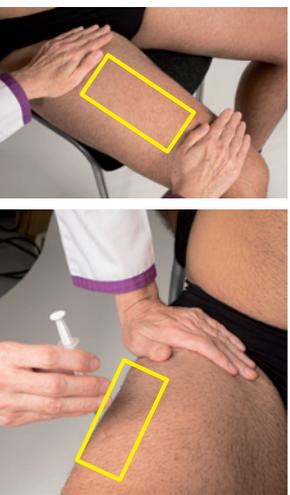
	PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	FUNDAMENTO
	<ul style="list-style-type: none"> › Posição recomendada: decúbito ventral, com rotação dos pés dentro e com a região glútea exposta. › Palpar a integridade da zona de aplicação e observar a pele. › Dividir a região glútea em quatro secções, traçando uma linha imaginária em cruz (horizontal a partir da região do cóccix e vertical na zona central do glúteo máximo). › O local da administração corresponde ao quadrante superior externo (cerca de 5 cm a 7 cm abaixo da crista ilíaca). 	<p>Minimizar o desconforto pelo maior relaxamento do local de administração.</p> <p>Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-5).</p>

TABELA 6-6 · IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL EXATO PARA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO GLÚTEO MÉDIO E MÍNIMO

	PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	FUNDAMENTO
	<ul style="list-style-type: none"> › Posição recomendada: decúbito dorsal ou lateral. › Fletir o joelho da perna (do cliente) que se encontra no plano superior sobre a perna que está em contacto com a cama, deixando a coxa ligeiramente pendida para a frente. › Palpar a integridade da zona de aplicação e observar a pele. › Colocar a palma da mão sobre o grande trocânter na cabeça do fêmur e o dedo indicador sobre a espinha ilíaca ântero-superior.* 	<p>Minimizar o desconforto pelo maior relaxamento do local de administração.</p> <p>Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-5).</p>

PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	FUNDAMENTO
	<ul style="list-style-type: none"> › Apontar o polegar para a região inguinal e os restantes dedos para a cabeça. › Fazer deslizar o dedo médio ao longo da crista ilíaca ântero-superior em direção à região glútea, formando um «V». › O local da administração é o centro do triângulo formado pelos dedos indicador e médio e a crista ilíaca. 	<p>Minimizar o desconforto pelo maior relaxamento do local de administração.</p> <p>Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-5).</p>
<p>* De frente para o cliente, usar a mão esquerda para o decúbito lateral direito e a mão direita para o decúbito lateral esquerdo.</p>		

TABELA 6-7 · IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL EXATO PARA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO VASTO EXTERNO

PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	FUNDAMENTO
	<ul style="list-style-type: none"> › Posição recomendada: deitado ou sentado com a coxa exposta.* › Palpar a integridade da zona de aplicação e observar a pele. › Dividir a área entre o joelho e o grande trocânter, colocando uma mão transversa acima do joelho e outra abaixo do grande trocânter. › Identificar a linha média da face ântero-lateral da coxa. › O local da administração será no interior do retângulo formado por estes limites. 	<p>Minimizar o desconforto pelo maior relaxamento do local de administração.</p> <p>Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-5).</p>
<p>* Se deitado: fletir o joelho e torcer ligeiramente a perna para o lado contrário àquele em que vai ser administrada a injeção.</p>		

QUADRO 6-5 · REQUISITOS OBSERVÁVEIS NA ZONA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

Qualquer que seja a via de administração e o local selecionado, deve apresentar:

- › A superfície cutânea íntegra, sem escoriações, inflamações, infecções, lesões, cicatrizes, edemas, hérnias, ou outras lesões como hematomas;
- › Ausência de sinais de nascença ou tatuagens;
- › Ausência de proeminências ósseas, nódulos, endurecimentos ou amolecimentos.

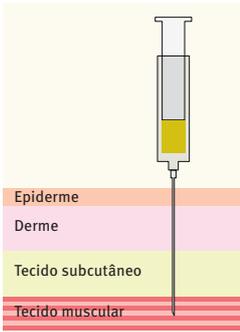
A administração de medicamento por via IM deve ser feita nas posições recomendadas, para cada local, e jamais em pé.

O procedimento para a administração de medicamentos por via IM apenas difere do aplicável à via SC quanto à identificação do músculo selecionado e respetivo local para inserção da agulha. Os restantes passos são comuns, e estão descritos na Tabela 6-8.

TABELA 6-8 · TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA INTRAMUSCULAR

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
1. Segurar uma compressa seca entre os dedos médio e anelar da mão não dominante.	Ter a compressa acessível, para quando se remover a agulha do tecido.
2. Retirar a agulha da cápsula de proteção e segurar a seringa entre o polegar e os outros dedos da mão dominante, como se fosse um dardo.*	Preparar a inserção. Garantir que se atinge o tecido pretendido, sem lesar as estruturas subjacentes.

* Assegurar que a agulha usada tem o comprimento adequado ao músculo no qual vai ser administrado o medicamento.

<p>3. Num movimento único, rápido e firme, inserir a agulha no tecido muscular, num ângulo de 90° em relação à superfície epidérmica.</p>	<p>Garantir a penetração da agulha no músculo, com o mínimo de mal-estar.</p>
	
<p>4. Segurar a seringa e puxar ligeiramente o êmbolo, aspirando durante 5 a 10 segundos (exceto no caso da administração de vacinas).</p> <ul style="list-style-type: none"> › Se se verificar refluxo de sangue na seringa, retirar a agulha, descartar o sistema, preparar outra seringa e repetir o procedimento; › Se não aparecer sangue na seringa, injetar a medicação de modo lento e constante (1 ml por cada 10 segundos). 	<p>Garantir que a agulha não perfurou nenhum vaso.</p> <p>A injeção lenta e constante permite uma distensão gradual do tecido e a difusão do medicamento com o mínimo de pressão local.</p>
<p>5. Após a administração do medicamento, aguardar cerca de 10 segundos antes de retirar a agulha do tecido.</p>	<p>Permitir que o medicamento se difunda no tecido muscular e não reflua.</p>
<p>6. Remover a agulha num movimento único e rápido, na mesma angulação com que foi inserida, comprimindo de imediato o local da punção com a compressa seca que está na mão não dominante (sem massajar).</p>	<p>Promover o conforto e prevenir a lesão tecidular.</p> <p>Evitar hemorragia, sem alterar o padrão de absorção.</p>
<p>7. Descartar de imediato a seringa e a agulha para o contentor apropriado.</p>	<p>Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.</p>
<p>8. Aplicar um penso rápido sobre o local da punção.</p>	<p>Selar o local de punção.</p>
<p>9. Higienizar as mãos.</p>	<p>Controlo de infeção.</p>

No passo 4 do procedimento descrito na Tabela 6-8, a indicação para descartar o sistema e repetir o procedimento se for aspirado sangue é a mais consensual na literatura. Contudo, uma referência nacional¹ sugere desviar o trajeto da agulha caso se verifique retorno de sangue, sem descartar o medicamento.

Se a massa muscular do doente for pouco desenvolvida (p. ex., crianças pequenas, indivíduos idosos ou muito magros), para garantir que o medicamento é depositado no tecido muscular pode fazer-se a elevação do músculo, puxando-o entre o polegar e os restantes dedos, ou utilizar a técnica em Z.

Administração por via intramuscular – técnica em Z

A técnica em Z é uma técnica recomendada quando é necessário administrar medicamentos muito irritantes (p. ex., formulações muito viscosas, ou sais de ferro), ou em situações de idosos que apresentem massa muscular diminuta, pois permite selar o medicamento no tecido muscular, impedindo o seu refluxo para o tecido subcutâneo, de modo a minimizar irritação local ou o aparecimento de nódulos por reação inflamatória. O procedimento de administração desta técnica segue o anteriormente descrito até ao ponto 4, surgindo as alterações nos pontos 5 a 8 (Tabela 6-9).

TABELA 6-9 · ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR – TÉCNICA EM Z

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
<p>5. Com a zona lateral da mão não dominante, repuxar a pele do local de injeção e o tecido subcutâneo subjacente cerca de 2,5 cm a 3,5 cm, lateralmente.</p> <p>Num movimento único, rápido e firme, inserir a agulha no tecido muscular, num ângulo de 90° em relação à superfície epidérmica.</p> <p>Manter a pele nessa posição durante o resto do procedimento.</p>	<p>Evitar o refluxo do medicamento ao tecido SC.</p> <div style="text-align: center;"> <p>Posição inicial Deslocamento do tecido</p> </div> <p>Garantir a penetração da agulha no músculo, com o mínimo de mal-estar.</p>

¹ Administração Central do Sistema de Saúde (2011). *Manual de normas de enfermagem. Procedimentos técnicos* (2.ª ed. revista). Ministério da Saúde. Cap. 4, subcap. 4.4, Norma 4.4.9.

6. Segurar a seringa e puxar ligeiramente o êmbolo, aspirando durante 5 a 10 segundos.

- › Se aparecer sangue na seringa, retirar a agulha e descartar o sistema. Preparar outra seringa e repetir o procedimento;
- › Se não aparecer sangue na seringa, injetar a medicação de modo lento e constante (1 ml por cada 10 segundos).

Garantir que a agulha não perfurou nenhum vaso.

A injeção lenta e constante permite uma distensão gradual do tecido e a difusão do medicamento com o mínimo de pressão local.

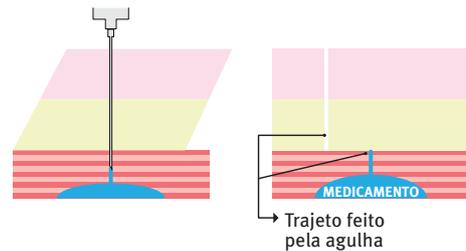
7. Após a administração, aguardar cerca de 10 segundos antes de retirar a agulha do tecido.

Permitir que o medicamento se difunda no tecido muscular e não reflua.

8. Remover a agulha num movimento único e rápido, na mesma angulação com que foi inserida, soltando em simultâneo a pele e comprimindo de imediato o local da punção com a compressa seca que está na mão não dominante (sem massajar).

Promover o conforto e prevenir a lesão tecidular.

Ao soltar a pele, o trajeto da agulha vai sendo selado, impedindo o refluxo do medicamento.



Evitar hemorragia, sem alterar o padrão de absorção.

9. Descartar de imediato a seringa e a agulha para o contentor apropriado.

Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.

10. Aplicar um penso rápido no local da punção.

Selar o local de punção.

11. Higienizar as mãos.

Controlo de infeção.

6.5. EXPOSIÇÃO ACIDENTAL A SANGUE

A exposição acidental a material biológico potencialmente contaminado é um risco permanente a que estão sujeitos os profissionais de saúde, pela possibilidade de transmissão de agentes infecciosos como o VIH, o VHB e o vírus da hepatite C (VHC). Embora com menor incidência, foram documentados pelo menos outros sessenta agentes infecciosos que também podem ser transmitidos por esta via (por exemplo, outras hepatites virais, Citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, parvovírus, *Treponema pallidum*, *Yersinia* ou *Plasmodium*).

A exposição pode ocorrer quando uma lesão cutânea ou membrana mucosa contacta com sangue ou outros fluidos corporais contaminados.

A forma de contacto mais comum é provavelmente a picada acidental por agulha de seringa, porém há referência a muitas outras situações, como:

- › Inoculação de sangue por uma seringa ou outro objeto contaminado;
- › Contacto direto de pele não íntegra ou de membrana mucosa com o sangue;
- › Ingestão de sangue de uma pessoa (p. ex., após respiração boca a boca não protegida por máscara);
- › Dentadas;
- › Salpicos de sangue para membranas mucosas (p. ex., boca, olhos).

Os principais fatores de risco para transmissão ocupacional de infeção estão relacionados com o próprio acidente, com a fonte contaminadora e com o acidentado.

O risco de infeção após exposição depende das seguintes variáveis:

- › Tipo de acidente
 - Da via de exposição (o risco é maior quando a via é percutânea);
 - Da profundidade da lesão (o risco é maior com maior profundidade);
 - Do tamanho da lesão (maior extensão, maior risco);
 - Da quantidade do inóculo (maior quantidade, maior risco);
 - Do tipo de dispositivo (maior risco com seringa oca de menor Gauge);
 - Do tipo de contaminante (maior risco quando o contaminante é sangue);
 - Tempo de latência do material contaminante (maior risco com material de colheita recente).
- › Fonte potencialmente contaminadora
 - Da carga viral no sangue do doente no momento do acidente (maior risco com maior viremia).
- › Acidentado
 - Estado imunológico (estado de imunodepressão ou imunocompromisso apresenta maior risco).

- › Agente envolvido
 - Para o mesmo tipo de acidente e inóculo, o risco de infeção é maior para vírus de hepatite B e C, relativamente ao HIV (Tabela 6-10).

TABELA 6-10 · RISCO ESTIMADO DE INFEÇÃO COM VHB, VHC E VIH APÓS EXPOSIÇÃO A MATERIAL BIOLÓGICO

AGENTE	RISCO
VHB	~30%
VHC	~10%
HIV	~0,3%

Existem vários estudos que revelam que a picada acidental ocorre sobretudo quando se tenta reencapsular a agulha usada e no percurso da agulha usada ou lanceta até ao contentor de resíduos.

Prevenção de picada acidental

Os profissionais envolvidos na prestação de serviços de saúde não podem esquecer que todo o indivíduo é um potencial portador de doença transmissível, pelo que devem adotar medidas de prevenção para evitar uma exposição acidental. À semelhança do que acontece na fase pré-administração, também nesta fase pode ocorrer picada acidental, mas agora com gravidade aumentada, pelo que é fundamental tomar medidas de prevenção (Quadro 6-6).

QUADRO 6-6 · RECOMENDAÇÕES BÁSICAS PARA PREVENIR A PICADA ACIDENTAL

- › Garantir que o cliente está adequadamente preparado e manter a máxima atenção durante a realização do procedimento;
- › Prever e tomar medidas para evitar movimentos repentinos do cliente, durante a após a aplicação;
- › Garantir a presença de um contentor de material cortante e perfurante junto do local onde é realizada a administração do medicamento (cadeira ou marquesa);
- › Não remover manualmente nem reencapsular a agulha após a administração do medicamento, devendo esta ser descartada de imediato no contentor.
- › Se for estritamente necessário reencapsular a agulha, nunca o fazer com as duas mãos;
- › Selar e substituir o referido contentor quando atingir o limite indicado pelo fabricante ($\frac{2}{3}$ da sua capacidade);
- › Utilizar luvas descartáveis, sempre que houver possibilidade de contacto com sangue, secreções e excreções, com mucosas ou com áreas de pele não íntegra (ferimentos, escaras, feridas cirúrgicas e outros).

Os acidentes de trabalho envolvendo sangue e outros fluidos potencialmente contaminados devem ser tratados como casos de emergência médica, uma vez que as intervenções para profilaxia da infecção pelo VIH e VHB devem ser iniciadas logo após a ocorrência do acidente, de modo a garantir a sua maior eficácia.

A Tabela 6-11 descreve o procedimento a realizar após exposição accidental a sangue ou outro material biológico. Este procedimento está disponível para impressão ou cópia no Anexo XV.

TABELA 6-11 · PROCEDIMENTO EM CASO DE EXPOSIÇÃO ACIDENTAL A MATERIAL BIOLÓGICO

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Suspender de imediato a tarefa.	Iniciar imediatamente cuidados de limpeza da área afetada.
Se aplicável, remover as luvas.	Expor a zona da picada.
Efetuar os cuidados imediatos de limpeza da área afetada no local do acidente.	
<p>Picada accidental Deixar a lesão sangrar livremente (por ação da gravidade) e, de seguida, lavar suave e abundantemente com água e sabão ou solução salina (não esfregar). Posteriormente, desinfetar com álcool a 70°. Deve evitar-se massajar o local de picada ou corte. Está contraindicado o uso de soluções irritantes como éter, hipoclorito de sódio ou glutaraldeído.</p>	<p>Evitar extrair sangue por pressão no local, pois aumenta a exposição à contaminação. Evitar o aumento da área lesada (corte ou picada).</p>
<p>Contacto cutâneo Lavar abundantemente com água e sabão a área afetada, que de seguida pode ser desinfetada com álcool a 70°.</p>	
<p>Olhos Mantendo os olhos abertos, lavar suavemente com água destilada ou soro fisiológico estéril.</p>	

Mucosas (nariz, boca)

Lavar a área afetada de imediato, durante cerca de 10 minutos, com água abundante ou soro fisiológico. Nunca utilizar álcool.

Dirigir-se à urgência hospitalar e relatar o acidente.

A avaliação do risco de transmissão de doenças virais deve ser realizada o mais precocemente possível após o acidente.

No hospital, o acidentado deve conseguir fazer a descrição rigorosa do acidente, pelo que é importante recolher a informação referida no Quadro 6-7.

QUADRO 6-7 · INFORMAÇÃO A RECOLHER SOBRE A EXPOSIÇÃO ACIDENTAL A MATERIAL BIOLÓGICO

- › Circunstâncias da exposição – profundidade da picada, tipo de agulha envolvida (calibre, com ou sem lúmen), presença ou ausência de sangue visível
- › Estado da fonte
- › Hora do acidente

Idealmente, a fonte potencialmente contaminadora deve acompanhar o acidentado ao hospital. Aí, será avaliado o estado vacinal do acidentado, nomeadamente para o VHB. Estes dados são importantes para esclarecer se há risco de infeção para o VHB, o VHC ou o VIH e para a decisão do médico quanto à intervenção a implementar.

Para que uma eventual quimioprofilaxia possa ser instituída em tempo útil, a avaliação do acidentado deve ocorrer o mais precocemente possível após a exposição (no máximo até 72 horas após a exposição, relativamente a antirretrovirais, e até uma semana, relativamente à imunoglobulina anti-hepatite B).

Bibliografia

- Administração Central do Sistema de Saúde (2011). *Manual de normas de enfermagem. Procedimentos técnicos* (2.ª ed. revista). Ministério da Saúde. Disponível em: http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/MANUAL%20ENFERMAGEM%2015_07_2011.pdf. Consultado em outubro de 2014.
- Agência Europeia para a Segurança e Saúde no Trabalho. *Avaliação de riscos e ferimentos por picada de agulha*. Disponível em: <https://osha.europa.eu/pt/publications/e-facts/efact40/view>. Consultado em janeiro de 2015.
- Bruton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). *Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica* (11.ª ed.). Rio de Janeiro: McGraw-Hill.
- Clark, M. A., Finkel, R., Rey, J.A., & Whalen, K. (2012). *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology* (5.ª ed.). Wolters Kluwer Heath.
- Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão (2006). *Administração de Medicamentos Injectáveis*. Associação Nacional das Farmácias.
- Falcão A. J. (2006). Farmacocinética. In S. Guimarães, D. Moura & P. Silva (coords.). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (5.ª ed). Lisboa: Porto Editora.
- Guia de preparação e administração de medicamentos por via parentérica*. Disponível em: http://www.injectaveis.com/vias_administracao.html. Consultado em maio de 2014.
- Infopédia [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2014. Disponível em: <http://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa>.
- Potter, P. A., Perry, A. G., Stockert, P., Hall, A., & Ochs, G. (coords.) (2014). *Fundamentals of nursing* (8.ª ed.). Mosby.
- [S.n.] (2008). *Lippincott's nursing procedures* (5.ª ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Tripathi, K. D. (2006). *Farmacologia médica* (5.ª ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- World Health Organisation (2010). *WHO Best practices for injections and related procedures toolkit*. Disponível em: http://www.who.int/injection_safety/9789241599252/en. Consultado em abril de 2014.
- World Gastroenterology Organization. *Practice Guideline: Needlestick injury and accidental exposure to blood*. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/needlestick-english-2002.pdf>.

7

FASE PÓS-ADMINISTRAÇÃO

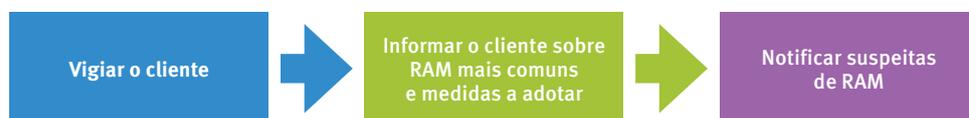
MARA PEREIRA GUERREIRO

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- › Enumerar as várias etapas da fase pós-administração de vacinas e medicamentos injetáveis em farmácia comunitária;
- › Discutir o período recomendado para vigilância do cliente imediatamente após a administração;
- › Descrever a avaliação diferencial de reação anafilática, desmaio e ataque de pânico;
- › Discutir a atuação do farmacêutico em caso de suspeita de reação anafilática subsequente à administração de uma vacina ou de um medicamento injetável;
- › Exemplificar medidas a adotar perante reações adversas medicamentosas comuns das vacinas;
- › Recapitular aspetos respeitantes à notificação de suspeitas de reações adversas.

Tal como a fase pré-administração, também a fase pós-administração de vacinas e outros medicamentos injetáveis pode ser sistematizada em várias etapas (Figura 7-1), que serão discutidas seguidamente.

FIGURA 7-1 - ETAPAS DA FASE PÓS-ADMINISTRAÇÃO



7.1. VIGIAR O CLIENTE NO PERÍODO PÓS-ADMINISTRAÇÃO

Após a administração de um injetável é necessário estar atento a eventuais reações agudas. O período de observação preconizado na literatura tem uma duração variável. No caso das **vacinas**, as recomendações britânicas não aconselham que este procedimento dure mais que alguns minutos:

«Recipients of any vaccine should be observed for immediate ADRs. There is no evidence to support the practice of keeping patients under longer observation in the surgery. Onset of anaphylaxis is rapid, typically within minutes, and its clinical course is unpredictable with variable severity and clinical features.»¹

Nestas orientações, alega-se que a natureza imprevisível das reações anafiláticas não permite definir um período de observação pós-administração que garanta que o indivíduo não vai desenvolver anafilaxia.

As recomendações australianas também preconizam que o cliente deve ser mantido sob observação por alguns minutos; diferenciam-se das congêneres britânicas ao indicarem que aquele deve permanecer nas redondezas do local de administração durante 15 minutos, para que possa ser observado e rapidamente tratado, se necessário. Justificam esta indicação alegando que as reações anafiláticas graves têm geralmente um início rápido; considera-se que os acontecimentos adversos que põem em risco a vida têm um início mais provável nos 15 minutos posteriores à vacinação.

As recomendações canadianas advogam um período mínimo de observação de 15 minutos, alargado para 30 minutos quando exista especial preocupação sobre uma possível reação alérgica. Em situações de baixo risco, indicam que o vacinado pode permanecer nas redondezas do local de administração durante os primeiros 15 minutos:

«Most instances of anaphylaxis to a vaccine begin within 30 minutes after administration of vaccine. Therefore, vaccine recipients should be kept under observation for at least 15 minutes after immunization; 30 minutes is a safer interval when there is a specific concern about possible vaccine allergy. In low-risk situations, observation can include having vaccinees remain within a short distance of the vaccinator (e.g., within the school when immunization is carried out in that setting) and return immediately for assessment if they feel unwell.»²

Em Portugal, a DGS recomenda que os indivíduos vacinados permaneçam em observação durante 30 minutos, com o argumento de que «as reações anafiláticas surgem, geralmente, pouco tempo após o contacto com o alérgeno, sendo tanto mais graves quanto mais precoces»³.

¹ Immunisation procedures (2012), p. 32.

² Public Health Agency of Canada (2013), disponível em linha.

³ DGS (2011), p. 43.

Como precaução, sugere-se que na administração de vacinas em farmácia comunitária seja adotado um período de observação de 30 minutos; por analogia, sugere-se o mesmo procedimento na administração de outros injetáveis. É importante:

- › Informar o cliente das razões subjacentes a este período de vigilância;
- › Oferecer ao cliente um assento confortável, de preferência num local onde passem frequentemente os elementos da equipa, para se acompanhar a evolução da situação.

Avaliação de reações agudas associadas a medicamentos injetáveis

Por reação aguda entende-se o aparecimento de manifestações imediatamente após a administração de uma vacina ou de um injetável, ou durante o período em que o cliente é mantido em observação.

Conforme já foi referido no Capítulo 4, a anafilaxia nem sempre é fácil de reconhecer. O padrão de envolvimento dos diversos sistemas varia entre indivíduos, e mesmo entre diferentes episódios de anafilaxia no mesmo indivíduo. Atendendo a que não existe uma sequência previsível para o aparecimento das diversas manifestações, pode suceder, por exemplo, que sinais cutâneos isolados correspondam a manifestações iniciais de um quadro anafilático. As manifestações cutâneas podem estar ausentes numa minoria dos casos, bem como em indivíduos sujeitos a terapêutica com anti-histamínicos H1; este último aspeto reforça a importância do questionário de avaliação na fase pré-administração.

Em asmáticos, a anafilaxia pode ser confundida com uma exacerbação da asma, em particular se não forem detetadas manifestações cutâneas. As manifestações da doença obstrutiva pulmonar crónica podem também causar dificuldades na avaliação diferencial da anafilaxia.

É indispensável saber diferenciar a anafilaxia de outras reações mais comuns que não apresentam risco de vida, como o desmaio (também conhecido por síncope ou reação vasovagal) e a ansiedade aguda (também designada como ataque de pânico).

O desmaio e a anafilaxia possuem algumas características clínicas semelhantes – podem cursar com tonturas, hipotensão e perda da consciência – mas vários aspetos permitem a sua diferenciação (Tabela 7-1). Por norma, o desmaio cursa sem manifestações mucocutâneas, gastrointestinais ou que indiquem comprometimento das vias aéreas superiores ou inferiores. A bradicardia não é uma manifestação útil para distinguir estas duas situações; embora na anafilaxia seja mais frequente o aumento da frequência cardíaca, pode ocorrer bradicardia, particularmente em episódios graves.

TABELA 7-1 · AVALIAÇÃO DIFERENCIAL DO DESMAIO E DA ANAFILAXIA⁴

MANIFESTAÇÕES	DESMAIO	ANAFILAXIA
Início	› Durante ou poucos minutos após a administração do injetável	› Alguns minutos após a administração do injetável
Mucocutâneas	› Palidez generalizada, pele húmida e fria	› Prurido › Eritema › Urticária › Angioedema
Respiratórias	› Respiração normal (pode ser superficial, mas sem sinais de dificuldade respiratória)	› Estridor › Tosse › Pieira › Sinais de dificuldade em respirar
Cardiovasculares	› Hipotensão geralmente transitória; reverte em decúbito dorsal com elevação dos membros inferiores	› Hipotensão mantida
Neurológicas	› Perda da consciência, que reverte em alguns minutos e melhora com decúbito dorsal › Espasmos dos membros e movimentos giratórios dos olhos podem ser confundidos com convulsão	› Ansiedade marcada › Agitação › Perda da consciência, que não melhora com decúbito dorsal

O desmaio é mais comum em adultos e adolescentes; as crianças raramente desmaiam. As recomendações britânicas e australianas preconizam que a perda súbita da consciência numa criança, subsequente à administração de uma vacina, seja presumida como reação anafilática, em particular se o pulso central for fraco ou ausente (Department of Health, 2013; Vaccine safety and the management of adverse events following immunization, 2012).

⁴ Com base em Department of Health (2013), Lieberman *et al.* (2010), Vaccine safety and the management of adverse events following immunization (2012), Simons *et al.* (2011), Working Group of the Resuscitation Council UK (2008).

Doentes que durante ou após a administração de um injetável se queixem de tonturas devem ser aconselhados a deitarem-se até melhoria, pois existe o risco de queda e eventual traumatismo.

A ansiedade aguda pode ser confundida com a anafilaxia, uma vez que ambos os quadros podem cursar com sensação de morte iminente, falta de ar, eritema, taquicardia e sintomas gastrointestinais, mas também é possível a sua diferenciação (Tabela 7-2).

TABELA 7-2 · AVALIAÇÃO DIFERENCIAL DO ATAQUE DE PÂNICO E DA ANAFILAXIA⁵

MANIFESTAÇÕES	ATAQUE DE PÂNICO	ANAFILAXIA
Início	› Ocorre antes ou durante a administração do injetável	› Geralmente ocorre alguns minutos após a administração do injetável
Mucocutâneas	› Eritema	› Eritema › Prurido › Urticária › Angioedema
Respiratórias	› Falta de ar (e, consequentemente, hiperventilação)	› Estridor › Tosse › Pieira, dificuldade em respirar
Cardiovasculares	› Ausência de hipotensão	› Hipotensão mantida

Qualquer reação aguda subsequente à administração de uma vacina ou injetável em farmácia comunitária deve motivar pedido imediato de ajuda ao 112, sem prejuízo da avaliação e monitorização a realizar pelo farmacêutico enquanto aguarda pela chegada de apoio. Em caso de dúvida, deve considerar-se a reação aguda como anafilaxia e atuar-se em consonância.

⁵ Com base em Lieberman *et al.* (2010), Vaccine safety and the management of adverse events following immunization (2012), Simons *et al.* (2011), Working Group of the Resuscitation Council UK (2008).

Atuação no caso de suspeita de reação anafilática em farmácia comunitária

Estão publicadas várias orientações que incluem procedimentos a adotar em caso de reação anafilática (Figura 7-2). As orientações da WAO e da EAACI destinam-se principalmente a imunoalergologistas, mas os seus autores consideram que podem ser de interesse para outros destinatários (respetivamente, «um grupo mais vasto de profissionais de saúde» e «médicos, enfermeiros e paramédicos em urgência hospitalar, hospitais e cuidados primários»). Pelo seu âmbito e atualidade, julga-se que estes documentos são aplicáveis à discussão da abordagem da suspeita de reação anafilática em farmácia comunitária.

FIGURA 7-2 · PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES CLÍNICAS PARA ABORDAGEM DA REAÇÃO ANAFILÁTICA

2010

Publicação das normas da AAAAI/ACAAI* (Liebermann *et al.*, 2010)

* American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) e American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)

2011

Publicação das normas da WAO (Simons *et al.*, 2011)

2012

Atualização das normas da WAO (Simons *et al.*, 2012)

Publicação das normas da DGS (DGS, 2012)

2013

Atualização das normas da WAO (Simons *et al.*, 2013)

2014

Publicação das normas da EAACI (Muraro *et al.*, 2014)

Conforme já foi referido no Capítulo 4, todas as orientações são unânimes em considerar a pronta administração de adrenalina IM (face ântero-lateral média da coxa) como primeira linha no tratamento inicial da anafilaxia. Contudo, a atuação no caso de suspeita de anafilaxia não se esgota neste fármaco e noutros abordados previamente (agonistas adrenérgicos beta-2, anti-histamínicos, glucocorticoides). Descrevem-se seguidamente outras medidas relevantes, com base nas orientações clínicas da Figura 7-2, designadamente as de maior aplicabilidade à farmácia comunitária.

Os especialistas enfatizam a importância da preparação para lidar com episódios de anafilaxia (Quadro 7-1). A existência de um procedimento escrito e o seu treino regular podem contribuir decisivamente para a capacidade de atuar de forma adequada numa

situação de «crise», em que se anteveem dificuldades em recordar factos memorizados e pouco ou nenhum tempo para procurar informação. O procedimento deve incluir tabelas relativas aos vários fármacos, com as doses a administrar consoante o peso. Importa também que a farmácia defina a periodicidade dos simulacros a realizar com base no procedimento, envolvendo toda a equipa da farmácia ou os profissionais designados para assistência em caso de suspeita de anafilaxia. Sugere-se que sejam realizados simulacros pelo menos anualmente, com base numa extrapolação de recomendações britânicas (Working Group of the Resuscitation Council UK, 2008).

QUADRO 7-1 · MEDIDAS DE PREPARAÇÃO PARA A ADEQUADA ABORDAGEM A UM EPISÓDIO ANAFILÁTICO

Garantir que estão disponíveis os meios obrigatórios para tratamento de suspeita de reação anafilática

- › Equipamento e material em condições de serem utilizados (Anexo I);
- › Facilmente acessíveis, num local conhecido de todos os profissionais da farmácia.

Garantir que existe um procedimento escrito para a gestão de suspeita de reações anafiláticas

- › Facilmente acessíveis, num local conhecido de todos os profissionais que administram injetáveis.

Realizar periodicamente simulacros com base no procedimento escrito

Face a uma reação aguda subsequente à administração de uma vacina ou de um injetável, impõe-se:

- › Pedir ajuda (112);
- › Avaliar o doente;
- › Adotar as medidas farmacológicas e não farmacológicas consideradas necessárias, se possível com a orientação dos profissionais do CODU (Centro de Orientação de Doentes Urgentes, do INEM);
- › Monitorizar o doente até à chegada da emergência médica e atuar em conformidade.

Idealmente, o **pedido de ajuda** e a avaliação devem decorrer em simultâneo, pelo que é recomendável envolver um segundo profissional da farmácia. O procedimento escrito deve identificar o responsável pela ligação telefónica ao 112 e listar os dados a transmi-

tir, incluindo manifestações clínicas presenciadas, idade do doente, bem como dados relevantes recolhidos na fase pré-administração, como comorbilidades (p. ex., asma e doença cardiovascular) e medicamentos utilizados (p. ex., bloqueadores beta, IECA).

Havendo suspeita de anafilaxia, o doente nunca deve ser deixado sozinho.

A **avaliação** do doente no caso de suspeita de anafilaxia é facilitada pela abordagem ABCDE (Working Group of the Resuscitation Council, 2008), conforme descrito na Tabela 7-3.

TABELA 7-3 · ABORDAGEM ABCDE AO DOENTE, NO CASO DE SUSPEITA DE ANAFILAXIA

EXEMPLOS DE MANIFESTAÇÕES A AVALIAR	
A («Airway»)	<ul style="list-style-type: none">› Aperto da orofaringe› Estridor› Disfonia› Rouquidão
B («Breathing»)	<ul style="list-style-type: none">› Tosse› Pieira› Aumento da frequência respiratória› Dispneia
C («Circulation»)	<ul style="list-style-type: none">› Hipotensão› Taquicardia (pulso rápido e fraco)› Bradicardia
D («Disability»)	<ul style="list-style-type: none">› Perda/alteração da consciência
E («Exposure»)	<ul style="list-style-type: none">› Urticária› Angioedema› Eritema difuso ou localizado› Prurido

Na identificação e monitorização de sinais e sintomas, são importantes os seguintes aspetos:

- › Para definir hipotensão, pode ser útil ter presente o critério de diagnóstico médico proposto pela WAO: PAS inferior a 90 mmHg ou decréscimo superior a 30% da PAS basal;
- › A hipotensão pode não ser detetada se for usada uma braçadeira demasiado pequena para medição da pressão arterial;
- › Alterações da consciência sugerem a presença de hipoxia;
- › Sinais cutâneos, como a urticária e o eritema, devem ser ativamente procurados, se possível visualizando toda a pele do doente. Podem manifestar-se de forma subtil.

Os dados de avaliação, medicamentos eventualmente administrados e os dados de monitorização devem ser registados em impresso próprio, pelo profissional que a executa ou por um segundo profissional envolvido na assistência ao doente.

A administração de **adrenalina** na anafilaxia é preconizada antes de outras medidas, como o posicionamento do doente e a administração de oxigénio. As orientações da EAACI recomendam mesmo a sua administração antes do pedido de ajuda, com o fundamento de que a adrenalina é subutilizada no tratamento da anafilaxia, apesar de potencialmente *life-saving*. Estas normas indicam que a adrenalina deve ser administrada não só a todos os doentes com anafilaxia, mas também àqueles cujas manifestações clínicas possam progredir para este quadro. Numa recente comparação de orientações clínicas internacionais, publicadas entre 2010 e 2014, também Simons e coautores (2014) advogam a necessidade de mitigar o receio associado à utilização de adrenalina, através do esclarecimento da favorável relação benefício-risco da rápida administração IM em relação à adrenalina IV.

As orientações da EAACI aconselham a administração de adrenalina IM quando, cumulativamente:

- › Existem manifestações do trato respiratório superior, ou do trato respiratório inferior, ou cardiovasculares; e
- › Se considera provável estar perante um episódio anafilático.

No caso de existir apenas angioedema ou urticária, estas orientações aconselham a administração de um anti-histamínico por via oral e a monitorização do doente.

O Quadro 7-2 resume aspetos-chave da administração de adrenalina em casos suspeitos de anafilaxia. Sendo utilizados autoinjetores, não se dispõe de adrenalina para

atuar perante a suspeita de anafilaxia em crianças com peso inferior a 15 kg, uma vez que a dosagem mais baixa dos autoinjetores é 0,15 mg/0,3 ml.

QUADRO 7-2 - ASPETOS-CHAVE DA ADMINISTRAÇÃO DE ADRENALINA NO TRATAMENTO INICIAL DA ANAFILAXIA

- › Administrar a adrenalina⁶ – autoinjetor 0,3 mg/0,3 ml (adultos e crianças com mais de 30 kg) ou 0,15 mg/0,3 ml (crianças a partir de 15 kg) – no músculo vasto lateral.
- › A dose pode ser repetida em intervalos de 5 a 20 minutos, de acordo com a monitorização do doente.

Como já foi referido no Capítulo 4, em caso de dúvida é geralmente preferível administrar adrenalina IM, uma vez que as manifestações podem progredir de forma rápida se não forem tratadas prontamente, e não se preveem danos graves ou permanentes que decorram desta administração a indivíduos em que não se confirme a suspeita de anafilaxia.

O **posicionamento do doente** integra também a abordagem da anafilaxia. O doente consciente deve ser deitado em decúbito dorsal com as extremidades inferiores elevadas. Esta posição visa atrasar a progressão do compromisso hemodinâmico, se presente, pois previne a hipotensão ortostática e contribui para a circulação da periferia para a cabeça, coração e rins. É particularmente útil em caso de hipotensão ou colapso, mas deve ser aplicado a todos os doentes, exceto se apresentarem vômitos, dispneia ou estridor. Nestas circunstâncias os doentes devem ser posicionados de maneira a ficarem semireclinados, numa posição de conforto, ou sentados. Na eventualidade de perda da consciência, deve pôr-se o doente inconsciente em posição lateral de segurança ou iniciar-se SBV, se indicado.

Os doentes com hipotensão não se devem sentar ou levantar abruptamente até estarem assintomáticos, pois tal aumenta o risco de morte súbita.

As orientações da EAACI preconizam a **administração de oxigénio** por máscara facial a todos os doentes com anafilaxia. As normas internacionais anteriores advogam uma administração mais restrita, nomeadamente a doentes com dificuldades respiratórias,

⁶ Em Portugal, as ampolas de adrenalina de 1 mg/ml são de uso exclusivo hospitalar. No caso de estas ampolas integrem o *kit* da anafilaxia, deve haver tabelas disponíveis com as doses a administrar consoante o peso.

comorbilidades (asma, doença respiratória ou cardiovascular), anafilaxia prolongada ou que tiverem recebido doses repetidas de adrenalina (Lieberman *et al.*, 2010; Simons *et al.*, 2011).

São recomendados fluxos elevados de oxigénio (entre 6 e 15 l/min). A sobredosagem com oxigénio está associada a ambientes de cuidados intensivos ou de terapia hiperbárica; a segurança da oxigenoterapia está demonstrada para administrações normobáricas de curta duração (algumas horas), mesmo em concentrações de oxigénio de cerca de 100%. Realça-se que neste contexto não existem contra-indicações em relação ao uso de oxigénio.

Depois de cada episódio de anafilaxia, pode ser útil reunir a equipa da farmácia e discutir o que correu bem na abordagem deste evento, bem como os pontos a melhorar.

7.2. INFORMAR SOBRE RAM MAIS COMUNS E MEDIDAS A ADOTAR

Após a administração de um injetável, o cliente deve ser informado sobre as reações adversas mais comuns e as medidas a adotar.

No caso das **vacinas**, reações locais como endurecimento, ardor, inchaço, dor e eritema são geralmente ligeiras e autolimitadas, não requerendo tratamento. O cliente deve ser informado de que pode utilizar paracetamol ou ibuprofeno para alívio de eventual mal-estar associado a estas reações. A formação de nódulos no local da administração de uma vacina é relativamente frequente. Estes podem persistir durante semanas ou meses; não requerem tratamento e não devem causar preocupação. Ainda em relação às vacinas, o cliente deve também ser informado de que, caso surja febre, esta pode ser tratada com paracetamol ou ibuprofeno durante um máximo de 48 horas; se a febre persistir depois deste período, deverá ser consultado o médico. O aconselhamento a prestar ao cliente sobre a utilização de um analgésico/antipirético ou AINE para aliviar febre subsequente à administração de uma vacina deve incluir a posologia recomendada, bem como medidas não farmacológicas a adotar (p. ex., no caso de febre, reforçar a ingestão de líquidos, usar vestuário ligeiro).

Não devem ser utilizados medicamentos contendo ácido acetilsalicílico em crianças com menos de 16 anos, devido ao risco de síndrome de Reye. Em caso de dúvida, verificar o RCM do medicamento em questão.

Finalmente, mas não menos importante, o cliente deve ser incentivado a reportar ao farmacêutico outros tipos de manifestações (p. ex., reações inesperadas ou prolongadas) e/ou a procurar consulta médica.

7.3. NOTIFICAR SUSPEITAS DE RAM

A notificação de suspeitas de reações adversas é um importante contributo para a melhoria da segurança dos medicamentos. É fundamental que os farmacêuticos sejam ativos nesta matéria, para que se possa atingir a taxa de notificação espontânea considerada desejável (250 a 300 notificações/milhão de habitantes/ano).

Advoga-se a notificação de suspeitas de:

- › Reações adversas graves, ou seja, que:
 - Causam a morte;
 - Põem a vida em risco;
 - Motivam ou prolongam a hospitalização;
 - Resultam em incapacidade persistente ou significativa;
 - Provocam anomalia congénita ou malformação;
 - Consideradas graves pelo notificador.
- › Reações adversas não esperadas, ou seja:
 - Qualquer reação adversa não referida no RCM;
 - Reações adversas cuja natureza, intensidade ou evolução não são consistentes com o RCM.

Em caso de dúvida, é preferível notificar.

Para medicamentos sujeitos a monitorização adicional (Figura 7-3), devem ser notificadas **todas as suspeitas de reações adversas**. Recorda-se que é possível notificar reações adversas em linha, através do Portal RAM, disponível no sítio eletrónico do INFARMED.

FIGURA 7-3 · ESTATUTO «MONITORIZAÇÃO ADICIONAL»

2012

Entrada em vigor da nova legislação europeia sobre farmacovigilância. É introduzido um estatuto para medicamentos monitorizados de forma mais intensa que os restantes («monitorização adicional»).

2013

Em abril, a EMA publicou a primeira lista com estes medicamentos; esta é revista mensalmente pelo PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

A partir de outubro, estes medicamentos passam a ser sinalizados com um triângulo preto invertido no FI e no RCM, juntamente com uma frase explicativa: «Este medicamento está sujeito a monitorização adicional.»

Um medicamento pode ser incluído na lista de monitorização adicional aquando da sua aprovação (p. ex., por se tratar de uma nova substância ativa autorizada na UE depois de 1 de janeiro de 2011) ou em qualquer momento do seu ciclo de vida. O estatuto de monitorização adicional mantém-se durante cinco anos ou até ser retirado pelo PRAC. A Tabela 7-4 apresenta exemplos relevantes, para a farmácia comunitária, de medicamentos sujeitos a monitorização adicional à presente data.

TABELA 7-4 · EXEMPLOS DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A MONITORIZAÇÃO ADICIONAL

SUBSTÂNCIA ATIVA	FUNDAMENTO
Vacina contra o meningococo	Nova substância ativa
Vacina contra o papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	Nova substância ativa
Tiocolquicosido	Estudo de segurança pós-autorização (PASS)

Bibliografia

- Centers for Disease Control and Prevention (2011). General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 60(2), 1-64.
- Department of Health (2013). *The Australian immunisation handbook* (10.^a ed.). Commonwealth of Australia. Disponível em: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>.
- Direção-Geral da Saúde (2011). Programa Nacional de Vacinação 2012. Norma n.º 040/2011. Disponível em: www.dgs.pt.
- Direção-Geral da Saúde (2012). Anafilaxia: abordagem clínica. Norma n.º 014/2012. Disponível em: www.dgs.pt.
- EMA (2013). Medicines Under Additional Monitoring. EMA/244682/2013. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf
- EMA (2013). What does the black triangle mean. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150608.pdf.
- Kroger, A. T., Sumaya, C. V., Pickering, L. K., Atkinson, W. L. (2011). General Recommendations on immunisation: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity & Mortality Weekly Report*, 60(2), 1-64.
- Immunisation procedures (2012). In D. Salisbury, M. Ramsay & K. Noakes (coord.). *Immunisation against infectious disease*. Department of Health (GB).
- INFARMED I. P. (2010). Boletim de Farmacovigilância. 14 (2). Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA.
- INFARMED I. P. (2011). Boletim de Farmacovigilância. 15 (2). Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA.
- INFARMED I. P. (2013). Boletim de Farmacovigilância. 17 (3). Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA.
- Lieberman, P., Nicklas, R. A., Oppenheimer, J., Kemp, S. F., Lang, D. M., Bernstein, D. I., ... Wallace, D. (2010). The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(3), 477-80.
- Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilò, M. B., Brockow, K., Fernández Rivas, M., ... Sheikh, A. (2014). Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(8), 1026-45.
- NICE (2011). Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. NICE clinical guideline 134. Disponível em: guidance.nice.org.uk/cg134.
- Public Health Agency of Canada (2013). Canadian Immunization Guidelines – Part 2: Vaccine safety. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-03-eng.php#anaphylaxis>. Consultado em agosto de 2015.
- Resumo das Características do Medicamento Oxigénio Medicinal Linde®. Aprovado em 19/10/2009. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Simons, F. E. R., Arduso, L. R. F., Bilò, M. B., Dimov, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y. M., ... Worm, M. (2011). World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *WAO Journal*, 12(4), 13-37. doi:10.1097/ACI.0b013e328355b7e4.

- Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R., Bilò, M. B., Cardona, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y. M., ... Worm, M. (2014). International consensus on (ICON) anaphylaxis. *The World Allergy Organization Journal*, 7(1), 9.
- Simons, F. E. R. & Camargo, C. (2014). Anaphylaxis: Rapid recognition and treatment. *UpToDate*. Retrieved from www.uptodate.com.
- Vaccine safety and the management of adverse events following immunisation (2012). In D. Salisbury, M. Ramsay & K. Noakes (coords.). *Immunisation against infectious disease*. Department of Health (GB).
- Valente, M., Catarino, R. (2012). *Suporte básico de vida*. INEM.
- Working Group of the Resuscitation Council UK (2008). *Emergency treatment of anaphylactic reactions – Guidelines for healthcare providers*. Disponível em: <https://www.resus.org.uk/anaphylaxis/emergency-treatment-of-anaphylactic-reactions>.

8

RESPONSABILIDADE DO FARMACÊUTICO E DA FARMÁCIA*

CRISTINA SANTOS

FILIPPE AZOIA

MARA PEREIRA GUERREIRO

* Este capítulo baseia-se num artigo publicado na *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, outubro/dezembro 2014, elaborado pelos mesmos autores.

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- › Discutir, de forma genérica, o conceito e os tipos de responsabilidade do farmacêutico e da farmácia;
- › Enunciar requisitos obrigatórios ao nível das instalações, dos equipamentos e do material para a administração de vacinas e de medicamentos injetáveis;
- › Explicar a responsabilidade do farmacêutico, do diretor técnico e do proprietário na administração de vacinas e de medicamentos injetáveis.

8.1. CONCEITO DE RESPONSABILIDADE PARA NÃO JURISTAS

Responsabilidade significa a obrigação, imposta por lei, de assumir as consequências desfavoráveis decorrentes de um comportamento, próprio ou alheio, por ação ou por omissão.

A responsabilidade pode assumir vários tipos (Tabela 8-1). Por exemplo, um comportamento de um farmacêutico pode fazê-lo incorrer, simultaneamente, em:

- › Responsabilidade disciplinar, perante a Ordem dos Farmacêuticos;
- › Responsabilidade disciplinar, perante o seu empregador;
- › Responsabilidade penal, isto é, ser acusado e punido pela prática de um crime.

Pode ainda fazer incorrer a proprietária da farmácia em:

- › Responsabilidade civil perante o cliente – ou seja, na obrigação de o indemnizar pelos danos causados pelo comportamento do farmacêutico (danos patrimoniais, por exemplo o rendimento correspondente aos dias de trabalho perdidos ou o valor das despesas suportadas com os tratamentos necessários à recuperação da saúde do cliente; e danos não patrimoniais, por exemplo a dor, o sofrimento e a angústia do cliente causados pelo comportamento do farmacêutico);
- › Responsabilidade contraordenacional, junto do INFARMED.

TABELA 8-1 · TIPOS DE RESPONSABILIDADE RELEVANTES NA ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS E DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

	NORMA JURÍDICA	SANÇÕES PREVISTAS	PESSOAS SUSCETÍVEIS
Responsabilidade penal	Código Penal (CP)	Pena de prisão ou de multa	Pessoas singulares
Responsabilidade civil	Código Civil (CC)	Indemnização ao lesado	Pessoas singulares ou coletivas
Responsabilidade contraordenacional	Diplomas aplicáveis ao funcionamento da farmácia e, subsidiariamente, Regime Geral das Contraordenações	Coima	Pessoas singulares ou coletivas (proprietária da farmácia)
Responsabilidade disciplinar perante o órgão regulador da profissão	Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos	Advertência, multa, suspensão, expulsão	Pessoas singulares (membros inscritos da OF)
Responsabilidade disciplinar laboral	Código do Trabalho	Repreensão registada até despedimento com justa causa	Pessoas singulares (trabalhadores da farmácia)

A responsabilidade pressupõe um comportamento que viole deveres e direitos. Tome-se como exemplo um farmacêutico que dispense um medicamento fora do prazo de validade que venha a causar lesões à saúde de um cliente:

- › A proprietária da farmácia viola o dever de não fornecer medicamentos que excedam o prazo de validade, previsto no artigo 34.º, n.º 3, do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto;
- › O farmacêutico viola o dever de realizar o seu trabalho com zelo e diligência, previsto no artigo 128.º, n.º 1, alínea c), do Código do Trabalho, o dever de exercer a profissão farmacêutica com a maior diligência, zelo e competência, previsto no artigo 78.º, n.º 2, do Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, e o direito do cliente à sua integridade física, previsto no artigo 25.º, n.º 1, da Constituição, e no artigo 70.º, n.º 1, do Código Civil.

A responsabilidade pressupõe, também, um comportamento intencional ou negligente. Por exemplo, o farmacêutico pode ter dispensado o medicamento fora do prazo

de validade porque quis deliberadamente provocar lesões à saúde do cliente em causa (comportamento intencional); ou porque, no ato de dispensa do medicamento, não teve o cuidado de verificar o prazo de validade do mesmo (comportamento negligente decorrente da violação de deveres de cuidado no exercício das suas funções).

Têm relevância na discussão da responsabilidade penal (ou criminal) inerente à administração de vacinas e injetáveis os crimes de homicídio por negligência e de ofensa à integridade física por negligência, descritos na Tabela 8-2.

TABELA 8-2 · PRINCIPAIS CRIMES COM RELEVÂNCIA NA ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS E DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

Homicídio por negligência*	<ol style="list-style-type: none">1. Quem matar outra pessoa por negligência é punido com pena de prisão até três anos ou com pena de multa.2. Em caso de negligência grosseira, o agente é punido com pena de prisão até cinco anos.
Ofensa à integridade física por negligência**	<ol style="list-style-type: none">1. Quem, por negligência, ofender o corpo ou a saúde de outra pessoa é punido com pena de prisão até 1 ano ou com pena de multa até 120 dias.2. No caso previsto no número anterior, o tribunal pode dispensar de pena quando:<ol style="list-style-type: none">a. O agente for médico no exercício da sua profissão e do ato médico não resultar doença ou incapacidade para o trabalho por mais de 8 dias; oub. Da ofensa não resultar doença ou incapacidade para o trabalho por mais de 3 dias.3. Se do facto resultar ofensa à integridade física grave, o agente é punido com pena de prisão até 2 anos ou com pena de multa até 240 dias.4. O procedimento criminal depende de queixa.

* Código Penal, artigo 137.º.

** Código Penal, artigo 148.º.

A responsabilidade civil, que consiste na obrigação de indemnizar pelos danos patrimoniais e não patrimoniais causados pelo comportamento do farmacêutico, presume, naturalmente, que o cliente tenha sofrido danos e que estes sejam quantificáveis, cabendo a sua fixação ao tribunal. A Ordem dos Farmacêuticos disponibiliza aos seus membros um seguro de responsabilidade civil profissional até 100 000€, por sinistro e por anuidade. Pode ser feito um aumento da cobertura de 100 000€ ou 200 000€, ficando o prémio complementar a cargo do membro. As farmácias também contratam frequentemente um seguro de responsabilidade civil.

No âmbito da administração de vacinas e de injetáveis, podem ser aplicadas várias coimas. Por exemplo, a ausência de registos obrigatórios constitui contraordenação grave, por violar o dever do diretor técnico de «assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos (...) na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica»¹. A coima incide sobre a proprietária da farmácia, variando entre 2000€ e 10% do volume de negócios da farmácia ou 75 000€, consoante o que for inferior².

8.2. RESPONSABILIDADE DO FARMACÊUTICO E DA FARMÁCIA: ANÁLISE DE UM CASO

Para discutir este tema, apresenta-se no Quadro 8-1 um caso hipotético, que pretende ilustrar um cenário extremo.

QUADRO 8-1 · INCIDENTE FATAL HIPOTÉTICO ASSOCIADO À ADMINISTRAÇÃO DE UM INJETÁVEL POR UM FARMACÊUTICO

- › A Farmácia do Bairro é propriedade da Sociedade FarmaNova Lda., detida por três sócios não farmacêuticos. O seu quadro farmacêutico inclui o diretor técnico e o farmacêutico substituto Rui Santos.
- › A Dona Maria, de 72 anos, dirige-se à Farmácia do Bairro e pede a Rui Santos para lhe administrar uma injeção de um AINE. Não tem receita, mas o medicamento «faz-lhe muito bem quando anda aflita das dores». O farmacêutico conduz a senhora ao gabinete de atendimento personalizado e administra-lhe o medicamento. Terminada a administração, despede-se da cliente enquanto faz os registos.
- › Maria detém-se na área de atendimento ao público em conversa com um membro da equipa; a certa altura, diz sentir «tonturas e comichão no corpo». É reconduzida ao gabinete de atendimento. Enquanto liga para o 112, Rui Santos verifica que Maria desenvolve dispneia. Ao aguardar telefonicamente pelo contacto com um médico do INEM, o farmacêutico tenta recordar-se de onde está guardado o procedimento para atuar nestas circunstâncias, que obteve quando fez a certificação, mas só consegue pensar no facto de a farmácia não dispor de equipamento para intervir em caso de suspeita de anafilaxia. O diretor técnico diz que «é muito caro e que são problemas que raramente acontecem», e o pessoal que administra vacinas e injetáveis foi tranquilizado, tendo-lhe sido dito que, «se alguma coisa acontecesse», a responsabilidade seria dele (diretor técnico). Finalmente, com o médico em linha, é recomendado a Rui Santos que administre adrenalina à Dona Maria. Rui Santos explica ao médico que a farmácia não dispõe de adrenalina nem de oxigénio.

¹ Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 21.º, n.º 1, alínea j).

² Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 47.º-A, n.º 1, alínea j), com as alterações introduzidas pela Lei n.º 51/2014, de 25 de agosto.

- › Entretanto, chega o INEM, que toma conta da ocorrência e conduz a Dona Maria ao hospital.
- › Alguns dias mais tarde, o filho da Dona Maria apresenta-se na farmácia e, alterado, diz que a mãe sofreu uma reação anafilática e que acabou por falecer. Já tinha problemas e «o coração não aguentou». Acrescentando: «não tinham nada que dar a injeção à minha mãe, ainda para mais quando não há condições para o serviço funcionar», e termina referindo que «isto não vai ficar assim».

Foram cumpridos os requisitos para a administração de injetáveis?

No atual enquadramento legal, os requisitos podem ser classificados em quatro categorias, esquematizadas na Figura 8-1. Conforme já foi referido no Capítulo 5, a Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro, retificada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro, enuncia os requisitos necessários para a administração de vacinas não incluídas no PNV, com vista a garantir que a prestação deste serviço se processe com todas as condições necessárias à segurança dos clientes e dos profissionais de saúde. Embora estas deliberações se refiram apenas à administração de vacinas não incluídas no PNV, considera-se que, pelas semelhanças entre os serviços, elas são extensíveis à administração de medicamentos injetáveis.

FIGURA 8-1 - REQUISITOS OBRIGATÓRIOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA



No que se refere a instalações, a administração de injetáveis tem de decorrer em **instalações** adequadas e autonomizadas – gabinete de atendimento personalizado – com área mínima de sete metros quadrados (ou, pelo menos, cinco metros quadrados caso a farmácia não se enquadre no regime-regra)³.

³ Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho.

Os Quadros 8-2 e 8-3 especificam o **equipamento e material** que a farmácia deve possuir. A adrenalina 1 mg/ml constitui tratamento de primeira linha da anafilaxia – recorde-se que o atraso na administração de adrenalina ou a sua omissão estão associados a um pior prognóstico (designadamente maior gravidade do episódio anafilático e fatalidades). A Figura 8-2 apresenta um *kit* para tratamento de reação anafilática.

QUADRO 8-2 · EQUIPAMENTO E MATERIAL OBRIGATÓRIO PARA ADMINISTRAÇÃO DE INJETÁVEIS EM FARMÁCIA⁴

- › Marquesa ou cadeira reclinável
- › Armário ou outra estrutura adequada à arrumação do material
- › Superfície de trabalho que permita a preparação da vacina ou do injetável
- › Contentores de resíduos dos grupos III (material contaminado) e IV (cortantes e perfurantes)
- › Contentor com tampa e pedal para lixo comum
- › Luvas
- › Compressas
- › Álcool a 70%
- › Pensos rápidos
- › Desinfetante de mãos
- › Desinfetante de superfície
- › Meios necessários ao tratamento da suspeita de reação anafilática

QUADRO 8-3 · MEIOS OBRIGATÓRIOS PARA TRATAMENTO DE REAÇÃO ANAFILÁTICA SUBSEQUENTE À ADMINISTRAÇÃO DE UM INJETÁVEL⁵

- › Adrenalina 1:1000 (1 mg/ml)
- › Oxigénio com debitómetro a 15 l/min
- › Ressuscitadores autoinsufláveis com reservatório de vários tamanhos e respetivas máscaras faciais
- › Mininebulizador com máscara e tubo, de uso único
- › Soro fisiológico (administração intravenosa)
- › Salbutamol (solução respiratória)
- › Hidrocortisona e prednisolona (injetáveis)
- › Esfigmomanómetro normal
- › Estetoscópio

⁴ Deliberação do INFARMED n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro, retificada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro.

⁵ *Ibidem*.

No que respeita ao **peçoal**, a «administração de vacinas nas farmácias de oficina é da responsabilidade do farmacêutico diretor técnico da farmácia de oficina e deve ser executada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos ou por enfermeiros específica e exclusivamente contratados para esse efeito»⁶.

Neste contexto, a direção nacional da OF (2013) aprovou os requisitos mínimos para o reconhecimento da formação no âmbito da administração de vacinas e de medicamentos injetáveis, bem como para o reconhecimento da formação de atualização neste domínio e para o reconhecimento retroativo da formação realizada no período anterior à entrada em vigor deste reconhecimento. Segundo este normativo, os farmacêuticos deverão obter um certificado reconhecendo a respetiva competência, depois de frequentarem uma ação de formação específica, reconhecida pela OF. Este certificado tem uma validade de cinco anos, após os quais o farmacêutico deverá realizar uma ação de formação de atualização, igualmente reconhecida pela OF, visando a obtenção da respetiva recertificação. Para efeitos de recertificação, o diretor técnico deverá emitir uma declaração que comprove a prática, exercida pelo farmacêutico, de administração de vacinas e de medicamentos injetáveis na farmácia. Esta declaração deve ser apresentada pelo farmacêutico no momento de inscrição na formação de atualização. Caso não haja comprovativo da prática, o farmacêutico deverá frequentar nova ação de formação inicial de certificação.

De referir, ainda, que é obrigatória a frequência em formação complementar de suporte básico de vida ou de suporte básico de vida/desfibrilação automática externa, cujo certificado tem uma validade que varia entre dois e cinco anos, conforme o ano de realização do curso, após os quais a formação terá de ser repetida.

Assim, no caso hipotético descrito no Quadro 8-1, para que o farmacêutico Rui Santos esteja habilitado a efetuar a administração de injetáveis, ele deverá ter válidos o certificado que reconhece a competência para administração de vacinas e de injetáveis, emitido pela OF, e o certificado da formação complementar em suporte básico de vida ou suporte básico de vida/desfibrilação automática externa.

.....
FIGURA 8-2 · KIT PARA TRATAMENTO DE REAÇÃO ANAFILÁTICA (LIV® LINE)



⁶ Deliberação do INFARMED n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro, retificada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro.

Finalmente, há **registos** que são obrigatórios⁷. Conforme já foi referido no Capítulo 5, Rui Santos deverá registar os dados relativos ao doente (nome e data de nascimento), à vacina⁸ (nome, lote e via de administração) e ao farmacêutico⁹ (dados profissionais). Estes registos devem ser mantidos na farmácia, em suporte de papel ou eletrónico, e ser fornecidos ao INFARMED, de forma anonimizada, sempre que este necessite dessa informação para monitorização e fiscalização do cumprimento do disposto na Portaria n.º 1429/2010, de 2 de novembro.

Em resumo, para administrar medicamentos injetáveis, há requisitos obrigatórios quanto às instalações, ao material e equipamento, ao pessoal habilitado e aos registos. No exemplo apresentado, é evidente que os requisitos referentes aos meios para atuação em caso de suspeita de reação anafilática não foram cumpridos.

A conduta do diretor técnico é deontologicamente aceitável?

O Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos (EOF), no capítulo respeitante à deontologia profissional, refere que «a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo privilegiar o bem-estar destes em detrimento dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança»¹⁰. No caso apresentado, a conduta do diretor técnico viola claramente este dever.

Acresce que Rui Santos, além de subordinado, é seu colega, pelo que o diretor técnico deveria evitar, no relacionamento entre ambos, condutas contrárias «aos valores éticos da sua profissão»¹¹.

Embora o diretor técnico assuma a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia¹², esta responsabilidade não deve ser invocada para cercear a autonomia técnica de Rui Santos, que se encontra consagrada estatutariamente¹³.

Conclui-se, portanto, que a conduta do diretor técnico não é deontologicamente aceitável, por violar vários deveres dispostos no EOF.

⁷ Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro, retificada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro, do Conselho Diretivo do INFARMED.

⁸ Considera-se este requisito extensível a outros medicamentos injetáveis.

⁹ Embora as deliberações 139/CD/2010, de 21 de outubro, e 145/CD/2010, de 4 de novembro, do Conselho Diretivo do INFARMED apenas façam referência ao farmacêutico, considera-se que o registo de dados profissionais se refere também ao enfermeiro.

¹⁰ Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, artigo 78.º, n.º 3.

¹¹ Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, artigo 82.º, n.º 3.

¹² Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 21.º, n.º 1, alínea a).

¹³ Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, artigo 73.º, n.º 2.

O farmacêutico que administrou o injetável pode ser responsabilizado?

O farmacêutico pode ser responsabilizado **criminalmente** pela prática de um crime de homicídio por negligência, punido com pena de prisão até três anos, ou, em caso de negligência grosseira, com pena de prisão até cinco anos¹⁴. Para apreciar a negligência grosseira, poderão ser importantes vários aspetos da conduta de Rui Santos que não estão conformes com a boa prática, em particular:

- › Dispensar um medicamento injetável sujeito a receita médica sem apresentação da mesma, não se tratando de um caso de força maior, devidamente justificado¹⁵;
- › Aceitar administrar o medicamento na ausência de material adequado para intervenção em caso de reação anafilática;
- › Não executar uma avaliação prévia, através de questionário, que permitiria, nomeadamente, identificar fatores de risco para a reação anafilática grave ou fatal;
- › Não assegurar que a Dona Maria aguardasse na farmácia, sob vigilância, o tempo necessário para que, em caso de reação anafilática, recebesse os cuidados adequados;
- › Não dispor, no gabinete (ou em local facilmente acessível), de procedimento escrito de emergência e não treinar o procedimento regularmente, o que contribui para a incapacidade de atuar de forma adequada.

O farmacêutico pode ser ainda responsabilizado **disciplinarmente** pela Ordem dos Farmacêuticos por não ter cumprido deveres para com a profissão¹⁶ – «promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança» e exercer a profissão «com a maior diligência, zelo e competência».

Para instaurar o procedimento disciplinar, é necessário que o órgão competente (tratando-se de um membro «ordinário», o conselho jurisdicional regional¹⁷ da secção em que Rui Santos se encontra inscrito) tome conhecimento, por escrito, dos indícios da infração cometida, nomeadamente através de queixa dirigida diretamente à Ordem dos Farmacêuticos pelo filho da doente¹⁸. Se este utilizar o livro de reclamações da farmácia¹⁹

¹⁴ Código Penal, artigo 137.º.

¹⁵ Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto.

¹⁶ Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, artigo 78.º.

¹⁷ Regulamento Disciplinar da Ordem dos Farmacêuticos, 2011, artigo 20.º.

¹⁸ Regulamento Disciplinar da Ordem dos Farmacêuticos, 2011, artigo 22.º.

¹⁹ Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 38.º, n.º 1.

ou fizer uma reclamação no sítio do INFARMED na Internet destinado a este efeito²⁰, essa reclamação será comunicada à Ordem dos Farmacêuticos²¹. A sanção disciplinar pode ir da advertência à expulsão.

Qual é a responsabilidade do diretor técnico?

O diretor técnico pode ser responsabilizado **disciplinarmente** pelo seu empregador (a proprietária da farmácia), por não ter cumprido o seu dever de realizar o seu trabalho com zelo e diligência, previsto no artigo 128.º, n.º 1, alínea c), do Código do Trabalho, nomeadamente os seus deveres de assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos clientes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados²², de verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica²³ e de assegurar o cumprimento dos princípios e dos deveres previstos no regime jurídico das farmácias de oficina e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica²⁴.

O diretor técnico pode ser ainda responsabilizado **disciplinarmente** pela Ordem dos Farmacêuticos por não ter cumprido os deveres para com a profissão previamente citados²⁵.

Há consequências para a proprietária da farmácia?

A proprietária da farmácia pode ser responsabilizada **civilmente**, ou seja, pode ser condenada no pagamento de uma indemnização pelos danos patrimoniais e não patrimoniais sofridos pela cliente²⁶. Porém, tem o direito de exigir de Rui Santos o reembolso de tudo quanto pagar, exceto se houver também culpa da sua parte²⁷.

Pode ainda ser responsabilizada **contraordenacionalmente** pelo incumprimento dos deveres do diretor técnico²⁸. A moldura contraordenacional foi recentemente agravada²⁹: as contraordenações graves são puníveis com coima entre 2000€ e 10% do volume de negócios da farmácia, conforme soma dos valores de vendas e de prestações de serviços efetuadas no exercício anterior ao da prática da contraordenação, declarados para efeitos de IRS ou de IRC (caso seja pessoa coletiva)³⁰, ou 75 000€, consoante o que seja inferior.

²⁰ Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 38.º, n.º 3.

²¹ Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 45.º, n.º 3.

²² Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 21.º, n.º 1, alínea d).

²³ Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 21.º, n.º 1, alínea i).

²⁴ Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 21.º, n.º 1, alínea j).

²⁵ Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, artigo 78.º.

²⁶ Código Civil, artigo 500.º, n.ºs 1 e 2.

²⁷ Código Civil, artigo 500.º, n.º 3.

²⁸ Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 47.º-A, n.º 1, alínea j).

²⁹ Lei n.º 51/2014, de 25 de agosto.

³⁰ Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 50.º-A.

8.3. CONCLUSÃO

Este capítulo explora a responsabilidade jurídica associada aos novos desafios profissionais, nomeadamente os que a Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, veio lançar às farmácias e aos farmacêuticos. De facto, o alargamento do conjunto de serviços farmacêuticos passíveis de serem prestados nas farmácias e, em alguns casos, pelos farmacêuticos implica, como consequência, novas responsabilidades, mas também a oportunidade de tornar a intervenção farmacêutica mais abrangente e com capacidade de resposta às necessidades da população, cada vez mais exigente e esclarecida.

O caso hipotético que se discutiu é uma situação-limite, desde logo improvável pelo conjunto de desconformidades com a boa prática. Contudo, tem o intuito de ilustrar a responsabilidade inerente à administração de um injetável quando a farmácia não dispõe das condições para o fazer. Um incidente que envolva dano na pessoa a quem é administrado o injetável, mesmo não sendo fatal, pode resultar em responsabilidade cumulativa para os vários intervenientes:

- › Farmacêutico que administra o injetável – responsabilidade criminal e disciplinar e, eventualmente, responsabilidade civil;
- › Diretor técnico da farmácia – responsabilidade disciplinar;
- › Proprietário da farmácia – responsabilidade civil e contraordenacional.

Conforme ficou patente na análise deste caso, a responsabilidade do diretor técnico pelos atos praticados na farmácia não exime o farmacêutico que administra injetáveis da responsabilidade inerente aos seus próprios atos. No limite, este pode ser condenado em pena de prisão, sem prejuízo da responsabilidade disciplinar decidida pela Ordem dos Farmacêuticos.

Bibliografia

- Assembleia da República (2014). Lei n.º 51/2014, de 25 de agosto. Quinta alteração ao Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de agosto, à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, à nona alteração ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, à sexta alteração ao Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, à quinta alteração ao Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, e à quinta alteração ao regime geral das participações do Estado no preço dos medicamentos, aprovado em anexo ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio. *Diário da República*, Série I, n.º 162, 4425-34.
- Assembleia da República (2015). Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro. Quarta alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, conformando-o com a Lei n.º 2/2013, de 10 de janeiro, que estabelece o regime jurídico de criação, organização e funcionamento das associações públicas profissionais. *Diário da República*, Série I, n.º 173, 7010-48.
- Departamento da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos (2009a). Administração de medicamentos injetáveis. Norma de Orientação Farmacêutica FC.IF.0001.01. Ordem dos Farmacêuticos.
- Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos (2013). Reconhecimento da formação de farmacêuticos. Administração de vacinas e de medicamentos injetáveis em farmácia comunitária.
- INFARMED I. P. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro.
- INFARMED I. P. Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro.
- INFARMED I. P. Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho.
- Ministério da Justiça (1966). Decreto-Lei n.º 47 344, de 25 de novembro. Aprova o Código Civil e regula a sua aplicação. Revoga, a partir da data da entrada em vigor do novo Código Civil, toda a legislação civil relativa às matérias que o mesmo abrange. *Diário do Governo*, Série I, n.º 274, 1884-2086, com as alterações introduzidas por diplomas posteriores.
- Ministério da Justiça (1982). Decreto-Lei n.º 400/82, de 23 de setembro. Aprova o Código Penal. *Diário da República*, Série I, n.º 221, 3006(2)-3006(64), com as alterações introduzidas por diplomas posteriores.
- Ministério da Justiça (1982). Decreto-Lei n.º 433/82, de 27 de outubro. Institui o ilícito de mera ordenação social e respetivo processo. *Diário da República*, Série I, n.º 249, 3552-3563, com as alterações introduzidas por diplomas posteriores.
- Ministério da Saúde (2001). Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro. Aprova o novo Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. *Diário da República*, Série I, n.º 261, 7150-65, com as alterações introduzidas por diplomas posteriores.
- Ministério da Saúde (2007). Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. No uso da autorização legislativa concedida pela Lei n.º 20/2007, de 12 de junho, estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina. *Diário da República*, Série I, n.º 168, 6083-90, com as alterações introduzidas por diplomas posteriores.
- Ministério da Saúde (2007). Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias. *Diário da República*, Série I, n.º 211, 7993.
- Ordem dos Farmacêuticos (2011). Regulamento Disciplinar da Ordem dos Farmacêuticos. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, n.º 97 (março/abril).

ANEXOS

IMPRESSO DE REGISTO

Controlo de prazos de validade Equipamento e medicamentos anafilaxia

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 1

EQUIPAMENTOS	PRONTO A UTILIZAR (S – SIM / N – NÃO)	PRAZO DE VALIDADE	DATA DE SUBSTITUIÇÃO	RESPONSÁVEL
Garrafa oxigénio LIV2 (2 L)				
Máscara facial adulto				
Máscara facial jovem				
Máscara facial pediátrica				
Autoinsuflador com reservatório – 1500 ml				
Autoinsuflador com reservatório – 500 ml				
Autoinsuflador com reservatório – 250 ml				
Tubo de Guedel adulto				
Tubo de Guedel jovem				
Tubo de Guedel pediátrico				

MEDICAMENTOS / FLUIDOS IV	PRONTO A UTILIZAR (S – SIM / N – NÃO)	PRAZO DE VALIDADE	DATA DE SUBSTITUIÇÃO	RESPONSÁVEL
Adrenalina 1:1000				
Salbutamol solução respiratória				
Hidrocortisona injetável				
Prednisolona injetável				
Soro fisiológico (administração intravenosa)				

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

IMPRESSO DE REGISTO

Serviço de Administração de Vacinas
Questionário de Avaliação

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 1

NOME DO CLIENTE*: _____

DATA DE NASCIMENTO*: _____

CONTACTO: _____

PRESCRITOR: _____

CONTACTO: _____

VACINA ADMINISTRADA*: _____

LOTE*: _____

VALIDADE*: _____

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: IM SC

LOCAL ANATÓMICO: _____

QUESTÕES	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES (ESPECIFICAR EM CASO AFIRMATIVO)
Sente-se doente hoje?	_____	_____	_____
É alérgico a algum medicamento, alimento ou vacina? (pesquisar especificamente alergia ao ovo)	_____	_____	_____
Já sofreu alguma reação alérgica grave a uma vacina?	_____	_____	_____
Alguma vez teve efeitos indesejáveis ou outras reações a alguma vacina (p. ex., desmaio, convulsão, ataque de pânico)?	_____	_____	_____
Tem algum problema de saúde**?	_____	_____	_____
Utiliza habitualmente medicamentos**?	_____	_____	_____
Nos últimos 3 meses fez algum tratamento que torne o sistema imunitário fraco? (p. ex., «cortisona», radioterapia)	_____	_____	_____
Para mulheres em idade fértil: está grávida ou planeia engravidar?	_____	_____	_____
APENAS NO CASO DE VACINAS VIVAS	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES (ESPECIFICAR EM CASO AFIRMATIVO)
Durante o último ano, recebeu alguma transfusão de sangue, derivados do sangue ou imunoglobulina?	_____	_____	_____
Recebeu alguma vacina nas últimas 4 semanas?	_____	_____	_____

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR*: _____

 FARMACÊUTICO ENFERMEIRO***

Declaro que as informações que prestei são verdadeiras e que fui aconselhado a permanecer na farmácia durante 30 minutos após a administração da vacina.

ASSINATURA DO CLIENTE: _____

DATA: _____

* Registo obrigatório nos termos da Deliberação n.º 139/CD/2010, do INFARMED I. P., n.º 6.

** Se necessário continuar no verso.

*** Nos termos do n.º 1 da Deliberação n.º 145/CD/2010, a administração de vacinas «deve ser executada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos ou por enfermeiros específica e exclusivamente contratados para esse efeito».

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

IMPRESSO DE REGISTO

Serviço de Administração de Injetáveis
Questionário de Avaliação

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 2

NOME DO CLIENTE*: _____

DATA DE NASCIMENTO*: _____

CONTACTO: _____

PRESCRITOR: _____

CONTACTO: _____

QUESTÕES	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES (ESPECIFICAR SE APLICÁVEL)
É alérgico a algum medicamento ou alimento?			
Alguma vez teve reações à administração de injetáveis, como desmaio, convulsão, ataque de pânico?			
Tem algum problema de saúde?			
Utiliza habitualmente medicamentos?			
Para mulheres em idade fértil: está grávida?			

Declaro que as informações que prestei são verdadeiras e que fui aconselhado a permanecer na farmácia durante 30 minutos após a administração do medicamento injetável.

ASSINATURA DO CLIENTE: _____

DATA: _____

DATA: _____

HORA: _____

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR*: _____

 FARMACÊUTICO ENFERMEIRO

MEDICAMENTO ADMINISTRADO*: _____

LOTE*: _____

VALIDADE*: _____

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: IM SC

LOCAL ANATÓMICO: _____

OBSERVAÇÕES

DATA: _____

HORA: _____

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR*: _____

 FARMACÊUTICO ENFERMEIRO

MEDICAMENTO ADMINISTRADO*: _____

LOTE*: _____

VALIDADE*: _____

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: IM SC

LOCAL ANATÓMICO: _____

OBSERVAÇÕES

IMPRESSO DE REGISTO**Serviço de Administração de Injetáveis
Questionário de Avaliação**

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 2 de 2

DATA: _____ HORA: _____

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR*: FARMACÊUTICO ENFERMEIRO

MEDICAMENTO ADMINISTRADO*: _____ LOTE*: _____ VALIDADE*: _____

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: IM SC LOCAL ANATÓMICO: _____

OBSERVAÇÕES

DATA: _____ HORA: _____

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR*: FARMACÊUTICO ENFERMEIRO

MEDICAMENTO ADMINISTRADO*: _____ LOTE*: _____ VALIDADE*: _____

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: IM SC LOCAL ANATÓMICO: _____

OBSERVAÇÕES

DATA: _____ HORA: _____

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR*: FARMACÊUTICO ENFERMEIRO

MEDICAMENTO ADMINISTRADO*: _____ LOTE*: _____ VALIDADE*: _____

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: IM SC LOCAL ANATÓMICO: _____

OBSERVAÇÕES

DATA: _____ HORA: _____

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR*: FARMACÊUTICO ENFERMEIRO

MEDICAMENTO ADMINISTRADO*: _____ LOTE*: _____ VALIDADE*: _____

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: IM SC LOCAL ANATÓMICO: _____

OBSERVAÇÕES

ELABORADO POR: _____ DATA: _____

APROVADO POR: _____ DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Limpeza do gabinete de administração e do local de preparação de injetáveis

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 2

1. OBJETIVO

Fornecer as instruções para a limpeza e desinfecção dos espaços onde se administram vacinas e medicamentos injetáveis.

2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Todos os espaços onde se administram vacinas e medicamentos injetáveis.

3. MODO DE PROCEDER

A limpeza deve ser feita conforme o fluxograma abaixo, de acordo com o local.

- › Chão, armários e paredes;
- › Superfície de preparação da vacina ou medicamento injetável.

4. RESPONSABILIDADES

Encontram-se descritas no referido fluxograma.

5. OBSERVAÇÕES

Para limpeza do chão, armários e paredes, a farmácia deve usar alternadamente (com uma periodicidade mensal) dois desinfetantes distintos, não só para se conseguir uma ação desinfetante de largo espectro (abrangendo todas as categorias de microrganismos), mas também para evitar problemas de resistências microbiológicas.

Os desinfetantes recomendados são:

- › Compostos à base de hipoclorito de sódio (p. ex., lixívia, Daraclor®);
- › Compostos de misturas de álcoois (p. ex., Poliformo®).

Periodicidade da limpeza:

- › Chão – diariamente;
- › Armários e paredes – semanalmente;
- › Superfície de trabalho – diariamente no início do dia. Repetir obrigatoriamente; o procedimento antes de cada administração.

6. FONTE

Laboratórios de estudos farmacêuticos (LEF).

INSTRUÇÃO DE TRABALHO**Limpeza do gabinete de administração
e do local de preparação de injetáveis**

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 2 de 2

LIMPEZA DO CHÃO, ARMÁRIOS E PAREDES

FLUXO	DESCRIÇÃO	RESPONSABILIDADES
Colocar luvas	Colocar luvas de proteção antes de manipular desinfetantes.	Auxiliar de limpeza
Diluir o desinfetante na água de limpeza	Adicionar a um balde de água com cerca de 10 litros, cerca de 50 ml de desinfetante, ou outra quantidade, de acordo com as instruções do fabricante.	Auxiliar de limpeza
Limpar com uma mopa	Fazer a limpeza com uma mopa exclusiva para este espaço. Iniciar a limpeza numa das extremidades do local e terminar na extremidade oposta.	Auxiliar de limpeza
Deixar secar	As superfícies limpas devem ser secas ao ar livre.	Auxiliar de limpeza

LIMPEZA DA SUPERFÍCIE DE TRABALHO

FLUXO	DESCRIÇÃO	RESPONSABILIDADES
Desocupar a superfície de preparação	Limpeza no início do dia. Retirar da superfície onde vai ser preparada a vacina ou o medicamento injetável, todos os elementos que não sejam necessários ao serviço.	Auxiliar de limpeza / Farmacêutico responsável pelo serviço
Limpar com álcool a 70°	Limpar a superfície com papel absorvente embebido em álcool a 70°. A limpeza deve ser feita em linha reta, da esquerda para a direita, percorrendo toda a superfície.	Auxiliar de limpeza / Farmacêutico responsável pelo serviço
Deixar secar	A secagem deve ser feita ao ar.	Auxiliar de limpeza / Farmacêutico responsável pelo serviço
Superfície pronta para a preparação	Pode preparar-se a vacina ou medicamento injetável. Repetir o procedimento antes de cada administração.	Farmacêutico responsável pelo serviço

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Procedimento inicial a todas as preparações de medicamentos injetáveis

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 1

MODO DE PROCEDER	FUNDAMENTO
<p>Sempre que a prestação do serviço não está diretamente associada à dispensa do medicamento.</p> <p>1. Confirmar que o medicamento a administrar corresponde ao medicamento prescrito na receita médica (RM) ou guia de tratamento (GT).</p>	<p>A RM ou GT é a fonte legal e fiel que contém a informação do medicamento que deve ser administrado ao cliente. Garantir a segurança da administração, pelo cumprimento da regra dos «cinco certos»:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cliente certo2. Medicamento certo3. Dose certa4. Horário certo5. Via de administração certa
<p>2. Selecionar os dispositivos de injeção adequados, certificar que estão dentro da validade, estão íntegros e estéreis, e dispor sobre a bancada todo o material necessário.</p>	<p>Rejeitar as embalagens fora de validade ou que se apresentem com sinais de violação ou alteração. Idealmente as embalagens das seringas/agulhas devem ser abertas na presença do cliente.</p>
<p>3. Inspeccionar a integridade da embalagem exterior do medicamento, o prazo de validade do medicamento (em particular se trazido pelo cliente) e, se aplicável, averiguar se não houve interrupção da cadeia de frio.</p>	<p>Certificar as condições de conservação e segurança de administração do medicamento.</p>
<p>4. Se aplicável, consultar no RCM informação sobre as características do medicamento e respetivos requisitos de manuseamento e administração.</p>	<p>O manuseamento e administração requerem conhecimento de exigências particulares. Devem ser seguidas as recomendações fornecidas pelo detentor de AIM, pelo que as respetivas instruções devem ser consultadas antes da preparação.</p>
<p>5. Cumprir a técnica de higienização das mãos adequada, de acordo com a norma da DGS.</p>	<p>Reduz a exposição a contaminantes e previne a transmissão de infeções.</p>
<p>6. Retirar o acondicionamento primário da embalagem secundária e verificar se os caracteres organolépticos do medicamento correspondem aos descritos no RCM (p. ex., cor, presença ou ausência de partículas em suspensão ou aderência do pó).</p>	<p>A presença de características diferentes das descritas, como escurecimento, presença de precipitado, alteração de cor ou turvação, pode significar medicamento alterado, o que exige a rejeição da embalagem.</p>

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Preparação de medicamentos injetáveis sem reconstituição: seringa pré-carregada

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 1

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações	
1. Seguir as indicações do RCM quanto à expulsão do ar excedente na seringa, mediante uma ligeira pressão no seu êmbolo.	> Em geral, o ar excedente na seringa deve ser expulso. Existem exceções (p. ex., Lovenox® nas dosagens de 20 mg/0,2 ml e 40 mg/0,4 ml).
2. Se estiver tudo conforme, proteger a agulha da exposição ao ar, mantendo a cápsula de proteção em superfície plana e inserindo a agulha no seu centro.	> Evitar contaminação. > Prevenir picada acidental.
3. Prosseguir de imediato para a administração.	> Minimizar a contaminação microbiológica e a eventual perda de estabilidade do medicamento.

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Preparação de um medicamento injetável sem reconstituição: ampola

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 1

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações	
1. Bater suave e rapidamente com o dedo no gargalo até o líquido descer totalmente para o corpo da ampola.	Utilizar o volume total do líquido, garantindo a administração exata da dose pretendida.
2. Identificar a zona de pressão para quebrar a ampola (p. ex., ponto colorido), e, com uma compressa em torno da parte superior da ampola, fazer pressão rápida e firme em direção oposta à do corpo.	Impedir que os estilhaços de vidro provoquem traumatismo nos dedos do profissional.
3. Descartar o topo da ampola para contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento dos resíduos.
4. Utilizando uma seringa e uma agulha estéreis, introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o conteúdo total para a seringa, puxando suavemente o êmbolo da seringa para fora. > Deve ser utilizada uma agulha com comprimento suficiente para chegar ao fundo da ampola; o bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido; > Se necessário inverter a ampola para trazer todo o líquido para o alcance da agulha.	Prevenir a aspiração de ar. Evitar o desperdício de medicamento e garantir a administração exata da dose pretendida.
5. Depois de todo o medicamento ter sido aspirado para a seringa, remover a agulha da ampola e descartar o corpo da ampola para contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
6. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo um pouco mais, e depois pressioná-lo para expelir o ar excedente.	Garantir o esvaziamento total da agulha para o interior da seringa e evitar a perda de medicamento.
7. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa: a. Segurar a seringa na vertical (agulha para cima); b. Bater no corpo da seringa, para que as bolhas subam; c. Puxar o êmbolo para fora e, em seguida, empurrar para dentro, ejetando o ar para o topo da seringa. Não ejetar líquido.	
8. Descartar a agulha de aspiração no contentor de cortantes.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
9. Sem retirar a tampa de proteção, adaptar nova agulha na seringa.	Evitar o contacto do medicamento que fica residualmente no exterior da agulha com os tecidos, reduzindo eventual dor e inflamação.
10. Colocar a seringa preparada num tabuleiro ou bancada limpa.	Prevenir a contaminação do medicamento.
11. Prosseguir de imediato para a administração.	Minimizar a contaminação microbiológica e a eventual perda de estabilidade do medicamento.

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Preparação de um medicamento injetável com reconstituição: veículo e pó em ampola

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 2

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações	
1. Bater suave e rapidamente com o dedo no gargalo até o líquido descer totalmente para o corpo da ampola.	Utilizar o volume total do líquido, garantindo a administração exata da dose pretendida.
2. Identificar a zona de pressão para quebrar a ampola (p. ex., ponto colorido), e, com uma compressa em torno da parte superior da ampola, fazer pressão rápida e firme em direção oposta à do corpo.	Impedir que os estilhaços de vidro provoquem traumatismo nos dedos do profissional.
3. Descartar o topo da ampola para contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento dos resíduos.
4. Utilizando uma seringa e uma agulha estéreis, introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o conteúdo total para a seringa, puxando suavemente o êmbolo da seringa para fora. > Deve ser utilizada uma agulha com comprimento suficiente para chegar ao fundo da ampola; o bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido; > Se necessário inverter a ampola para trazer todo o líquido para o alcance da agulha.	Prevenir a aspiração de ar. Evitar o desperdício de medicamento e garantir a administração exata da dose pretendida.
5. Depois de todo o medicamento ter sido aspirado para a seringa, remover a agulha da ampola e descartar o corpo da ampola para contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover correto tratamento de resíduos.
6. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo um pouco mais e depois pressioná-lo para expelir o ar excedente.	Garantir o esvaziamento total da agulha para o interior da seringa e evitar a perda de medicamento.
7. Reencapsular a agulha, mantendo a cápsula de proteção em superfície plana e inserindo a agulha no seu centro. Reservar a seringa carregada com veículo.	
Ampola com pó	
8. Identificar a zona de pressão para quebrar a ampola (p. ex., ponto colorido), e, com uma compressa em torno do gargalo, fazer pressão rápida e firme em direção oposta à do corpo.	Impedir que os estilhaços de vidro provoquem traumatismo nos dedos do profissional.
9. Descartar o topo da ampola para contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento dos resíduos.
10. Recuperar a seringa que contém o solvente/veículo e introduzir a agulha na ampola. Descarregar lentamente todo o veículo contra a parede interna da ampola. > Evitar a descarga direta no pó.	Promover a reconstituição do medicamento. Evitar a formação de bolhas ou espuma no seio do pó.

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Preparação de um medicamento injetável com reconstituição: veículo e pó em ampola

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 2 de 2

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
11. Dissolver/homogeneizar bem o pó no solvente/veículo, agitando suavemente ou rodando a ampola entre as mãos. <ul style="list-style-type: none"> › Garantir a solubilização/homogeneização total da preparação. 	Evitar a produção de espuma (resultante de agitação enérgica), que dificulta a posterior aspiração total do medicamento.
12. Usando a mesma seringa, introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o seu conteúdo total para a seringa, puxando suavemente o êmbolo da seringa para fora. <ul style="list-style-type: none"> › Deve ser utilizada uma agulha com comprimento suficiente para chegar ao fundo da ampola; o bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido; › Se necessário inverter a ampola para trazer todo o líquido para o alcance da agulha. 	Prevenir a aspiração de ar. Evitar o desperdício de medicamento e garantir a administração exata da dose pretendida.
13. Depois de todo o medicamento ser aspirado para a seringa, remover a agulha da ampola e descartar o corpo da ampola para contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
14. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo um pouco mais e depois pressioná-lo para expelir o ar excedente.	Garantir o esvaziamento total da agulha para o interior da seringa e evitar a perda de medicamento.
15. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa: a. Segurar a seringa na vertical (agulha para cima); b. Bater no corpo da seringa, para que as bolhas subam; c. Puxar o êmbolo para fora e, em seguida, empurrar para dentro, ejetando o ar para o topo da seringa. Não ejetar líquido.	
16. Descartar a agulha de aspiração no contentor de cortantes.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
17. Sem retirar a tampa de proteção, adaptar nova agulha na seringa.	Evita o contacto do medicamento que fica residualmente no exterior da agulha com os tecidos, reduzindo eventual dor e inflamação.
18. Colocar a seringa preparada num tabuleiro ou bancada limpa.	Prevenir a contaminação do medicamento.
19. Prosseguir de imediato para a administração.	Minimizar a contaminação microbiológica e a eventual perda de estabilidade do medicamento.

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Preparação de um medicamento injetável com reconstituição: veículo em ampola e pó em frasco

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 2

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações	
Ampola com veículo	
1. Bater suave e rapidamente com o dedo no gargalo até o líquido descer totalmente para o corpo da ampola.	Utilizar o volume total do líquido, garantindo a administração exata da dose pretendida.
2. Identificar a zona de pressão para quebrar a ampola (p. ex., ponto colorido), e, com uma compressa em torno da parte superior da ampola, fazer pressão rápida e firme em direção oposta à do corpo.	Impedir que os estilhaços de vidro provoquem traumatismo nos dedos do profissional.
3. Descartar o topo da ampola para contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento dos resíduos.
4. Utilizando uma seringa e agulha estéreis, introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o conteúdo total para a seringa, puxando suavemente o êmbolo da seringa para fora. <ul style="list-style-type: none"> › Deve ser utilizada uma agulha com comprimento suficiente para chegar ao fundo da ampola; o bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido; › Se necessário inverter a ampola para trazer todo o líquido para o alcance da agulha. 	Prevenir a aspiração de ar. Evitar o desperdício de medicamento e garantir a administração exata da dose pretendida.
5. Depois de todo o medicamento ser aspirado para a seringa, remover a agulha da ampola e descartar o corpo da ampola para contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
6. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo um pouco mais e depois pressioná-lo para expelir o ar excedente.	Garantir o esvaziamento total da agulha para o interior da seringa e evitar a perda de medicamento.
7. Reencapsular a agulha, mantendo a cápsula de proteção em superfície plana e inserindo a agulha no seu centro. Reservar a seringa carregada com veículo.	
Frasco	
8. Remover a capa metálica do frasco que contém o pó e expor a cobertura de borracha.	Expor uma superfície que pode ser perfurada com a agulha.
9. Limpar com compressa embebida em álcool a 70°. Com o frasco em superfície plana, inserir a agulha no centro da tampa de borracha e injetar lentamente todo o veículo contra a parede interna do frasco. <ul style="list-style-type: none"> › Evitar a descarga direta no pó. Remover a agulha. 	Promover a reconstituição do medicamento. Evitar a formação de bolhas ou espuma no seio do pó.

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Preparação de um medicamento injetável com reconstituição: veículo em ampola e pó em frasco

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 2 de 2

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
10. Homogeneizar bem o pó com o veículo, colocando o frasco entre as mãos e rodando-o suavemente ou fazendo movimento de balsa.	Evitar a produção de espuma (resultante de agitação enérgica), que dificulta a posterior aspiração total do medicamento.
11. Medir na seringa o volume de ar correspondente ao volume de líquido a aspirar. Com o frasco em superfície plana, inserir a agulha no centro da tampa de borracha e injetar o ar no espaço aéreo. > Evitar a injeção de ar dentro do líquido.	Facilitar a aspiração do conteúdo, evitando a formação de uma pressão negativa. Evitar a formação de bolhas e espuma.
12. Inverter o frasco, mantendo o bisel da agulha sempre abaixo do nível do líquido, e retirar a quantidade pretendida deixando que a ação da pressão do frasco preencha gradualmente a seringa.	Evitar a aspiração de ar.
13. Depois de todo o medicamento ser aspirado para a seringa, puxar o êmbolo um pouco mais e depois pressioná-lo para expelir o ar excedente.	Garantir o esvaziamento total da agulha e evitar a perda de medicamento.
14. Descartar o frasco em contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
15. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa: a. Segurar a seringa na vertical (agulha para cima); b. Bater no corpo da seringa, para que as bolhas subam; c. Puxar o êmbolo para fora e, em seguida, empurrar para dentro, ejetando o ar para o topo da seringa. Não ejetar líquido.	
16. Descartar a agulha de aspiração no contentor de cortantes.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
17. Sem retirar a tampa de proteção, adaptar nova agulha na seringa.	Evitar o contacto do medicamento que fica residualmente no exterior da agulha com os tecidos, reduzindo eventual dor e inflamação.
18. Colocar a seringa preparada num tabuleiro ou bancada limpa.	Prevenir a contaminação do medicamento.
19. Prosseguir de imediato para a administração.	Minimizar a contaminação microbiológica e a eventual perda de estabilidade do medicamento.

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Intervenção inicial de administração de medicamentos injetáveis

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 1

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
1. Criar um clima calmo e seguro, e informar o cliente sobre o procedimento, mantendo a seringa/agulha fora do seu ângulo de visão.	Minimizar a ansiedade.
2. Escolher o local anatômico para a administração do medicamento.	Garantir a adequabilidade do local tendo em conta o medicamento a administrar.
3. Posicionar confortavelmente o cliente e, se aplicável, questioná-lo sobre qual foi o local da última administração.	Garantir a rotação do local de administração, para prevenir complicações como formação de nódulos ou áreas dolorosas.
4. Identificar o local exato para fazer a aplicação.	Garantir a adequabilidade e a segurança de administração do medicamento.
5. Fazer assepsia local da zona de aplicação.	Diminuir a carga biológica da pele.

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Procedimento de limpeza da pele no local de administração de medicamentos injetáveis

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 1

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
1. Utilizar uma compressa embebida em álcool a 70°.	Diminuir a carga biológica da pele.
2. Iniciar a limpeza no local onde vai ser inserida a agulha, partindo do centro para fora num movimento circular, não passando segunda vez por cima da mesma área.	Evitar a autocontaminação.
3. Descartar a compressa para contentor adequado.	Promover o correto tratamento de resíduos.
4. Deixar a pele secar completamente antes de inserir a agulha no tecido.	Prevenir sensação de ardor pela penetração de álcool no tecido subcutâneo.

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Técnica de administração de medicamentos por via subcutânea

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 1

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as administrações e do procedimento de limpeza da pele	
1. Segurar uma compressa seca entre os dedos da mão não dominante, para uso posterior.	Ter a compressa acessível para quando se remover a agulha do tecido.
2. Com os dedos polegar e indicador da mão não dominante fazer uma prega cutânea para elevar o tecido subcutâneo, formando uma dobra de gordura que se destaque da camada muscular.*	Assegurar que o medicamento é depositado no tecido cutâneo.
3. Retirar a agulha da cápsula de proteção e segurar a seringa entre o polegar e os outros dedos da mão dominante, como se fosse um dardo.**	Preparar a inserção.
4. Num movimento único, rápido e firme, inserir a agulha na prega cutânea num ângulo de 90° ou 45° em relação à superfície epidérmica, dependendo do comprimento da agulha e da espessura do tecido SC.**	Garantir que se atinge o tecido pretendido.
5. Suprimir a prega cutânea (salvo indicação contrária no RCM, como no caso do Lovenox®).	Evitar que o medicamento seja administrado no tecido comprimido e se verifique estímulo das fibras nervosas.
6. Segurar a seringa e puxar ligeiramente o êmbolo para trás, aspirando durante 5 a 10 segundos (exceto no caso da administração de insulinas, heparinas e vacinas). <ul style="list-style-type: none"> › Se aparecer sangue na seringa Retirar a agulha, descartar o sistema, preparar outra seringa e repetir o procedimento; › Se não aparecer sangue na seringa Injetar a medicação de modo lento e constante (1 ml por cada 10 segundos). 	Garantir que a agulha não perfurou nenhum vaso. O risco de atingir um vaso é baixo, e, no caso das heparinas, minimiza-se a hemorragia. A injeção lenta e constante permite uma distensão gradual do tecido e a difusão do medicamento com o mínimo de pressão local.
7. Após a administração, aguardar cerca de 10 segundos.	Permitir que o medicamento se difunda no tecido SC e não reflua.
8. Remover a agulha num movimento único e rápido, na mesma angulação com que foi inserida, comprimindo de imediato o local da punção com a compressa seca que está na mão não dominante (sem massajar).	Promover o conforto e prevenir a lesão tecidual. Evitar hemorragia, sem alterar o padrão de absorção.
9. Descartar de imediato a seringa e a agulha para o contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
10. Aplicar um penso rápido sobre no local da punção.	Selar o local de punção.
11. Higienizar as mãos.	Controlo de infeção.

* Em indivíduos com evidente espessura de tecido subcutâneo, pode dispensar-se a formação da prega cutânea.

** Se não se tratar de um dispositivo pronto a administrar, assegurar que a agulha tem o comprimento adequado à espessura da prega cutânea (metade da largura da prega).

*** Em indivíduos muito magros e crianças, em que é difícil fazer uma prega cutânea, o ângulo de inserção da agulha deverá ser de 45°, para evitar atingir o tecido muscular.

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Identificação do local exato para administração de medicamentos

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 2

PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO

FUNDAMENTO

MÚSCULO SELECIONADO – DELTOIDE

- › Posição recomendada: sentada ou deitada, com o ombro e o terço superior do braço expostos.*
- › Fletir o cotovelo e pousar o braço do cliente sobre o colo, encorajando-o a manter o músculo relaxado.
- › Palpar a integridade da zona de aplicação e observar a pele.
- › Colocar a ponta do dedo médio sobre o bordo do acrômio, deixando os dedos na vertical sobre o deltoide.
- › Afastar o dedo indicador e o dedo médio, formando um «V».
- › Colocar três dedos da outra mão, em posição transversal, a partir do bordo inferior do acrômio, de modo a formar um triângulo.
- › O local da administração situa-se cerca de 5 cm abaixo do acrômio, no centro do triângulo.

* Não enrolar a manga para cima, em particular se for justa.

Minimizar o desconforto pelo maior relaxamento do local de administração.

Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-5).

MÚSCULO SELECIONADO – GLÚTEO MÁXIMO

- › Posição recomendada: decúbito ventral, com rotação dos pés dentro e com a região glútea exposta.
- › Palpar a integridade da zona de aplicação e observar a pele.
- › Dividir a região glútea em quatro secções, traçando uma linha imaginária em cruz (horizontal a partir da região do cóccix e vertical na zona central do glúteo máximo).
- › O local da administração corresponde ao quadrante superior externo (cerca de 5 cm a 7 cm abaixo da crista ilíaca).

Minimizar o desconforto pelo maior relaxamento do local de administração.

Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-5).

MÚSCULO SELECIONADO – GLÚTEO MÉDIO E MÍNIMO

- › Posição recomendada: decúbito dorsal ou lateral.
- › Fletir o joelho da perna (do cliente) que se encontra no plano superior sobre a perna que está em contacto com a cama, deixando a coxa ligeiramente pendida para a frente.
- › Palpar a integridade da zona de aplicação e observar a pele
 - Colocar a palma da mão sobre o grande trocânter na cabeça do fémur e o dedo indicador sobre a espinha ilíaca ântero-superior.*
 - Apontar o polegar para a região inguinal e os restantes dedos para a cabeça.
 - Fazer deslizar o dedo médio ao longo da crista ilíaca ântero-superior em direção à região glútea, formando um «V».
 - O local da administração é o centro do triângulo formado pelos dedos indicador e médio e a crista ilíaca.

* De frente para o cliente, usar a mão esquerda para o decúbito lateral direito e a mão direita para o decúbito lateral esquerdo.

Minimizar o desconforto pelo maior relaxamento do local de administração.

Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-5).

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Identificação do local exato para administração de medicamentos

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 2 de 2

PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO**FUNDAMENTO****MÚSCULO SELECIONADO – VASTO EXTERNO**

- › Posição recomendada: deitado ou sentado com a coxa exposta.*
- › Palpar a integridade da zona de aplicação e observar a pele.
- › Dividir a área entre o joelho e o grande trocânter colocando uma mão transversa acima do joelho e outra abaixo do grande trocânter.
- › Identificar a linha média da face ântero-lateral da coxa
- › O local da administração será no interior do retângulo formado por estes limites.

* Se deitado: fletir o joelho e tombar ligeiramente a perna para o lado contrário àquele em que vai ser administrada a injeção.

Minimizar o desconforto pelo maior relaxamento do local de administração.

Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-5).

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Técnica de administração de medicamentos por via intramuscular

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 2

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as administrações e do procedimento de limpeza da pele	
1. Segurar uma compressa seca entre os dedos médio e anelar da mão não dominante.	Ter a compressa acessível para quando se remover a agulha do tecido.
2. Retirar a agulha da cápsula de proteção e segurar a seringa entre o polegar e os outros dedos da mão dominante, como se fosse um dardo.* * Assegurar que a agulha usada tem o comprimento adequado ao músculo no qual vai ser administrado o medicamento.	Preparar a inserção. Assegurar que se atinge o tecido pretendido, sem lesar as estruturas subjacentes.
3. Num movimento único, rápido e firme, inserir a agulha no tecido muscular num ângulo de 90° em relação à superfície epidérmica.	Garantir a penetração da agulha no músculo, com o mínimo de desconforto.
4. Segurar a seringa e puxar ligeiramente o êmbolo, aspirando durante 5 a 10 segundos (exceto no caso da administração de vacinas). <ul style="list-style-type: none"> › Se se verificar refluxo de sangue na seringa, retirar a agulha, descartar o sistema, preparar outra seringa e repetir o procedimento; › Se não aparecer sangue na seringa, Injetar a medicação de modo lento e constante (1 ml por cada 10 segundos). 	Garantir que a agulha não perfurou nenhum vaso. A injeção lenta e constante permite uma distensão gradual do tecido e a difusão do medicamento com o mínimo de pressão local.
5. Após a administração do medicamento, aguardar cerca de 10 segundos antes de retirar a agulha do tecido.	Permitir que o medicamento se difunda no tecido muscular e não reflua.
6. Remover a agulha num movimento único e rápido, na mesma angulação com que foi inserida, comprimindo de imediato o local da punção com a compressa seca que está na mão não dominante (sem massajar).	Promover o conforto e prevenir a lesão tecidual. Evitar hemorragia, sem alterar o padrão de absorção.
7. Descartar de imediato a seringa e a agulha para o contentor apropriado.	Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.
8. Aplicar um penso rápido sobre no local da punção.	Selar o local de punção.
9. Higienizar as mãos.	Controlo de infeção.

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Técnica de administração de medicamentos por via intramuscular

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 2 de 2

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR – TÉCNICA EM Z	
<p>1. Com a zona lateral da mão não dominante, repuxar a pele do local de injeção e o tecido subcutâneo subjacente cerca de 2,5 cm a 3,5 cm, lateralmente.</p> <ul style="list-style-type: none"> › Num movimento único, rápido e firme, inserir a agulha no tecido muscular, num ângulo de 90° em relação à superfície epidérmica; › Manter a pele nessa posição durante o resto do procedimento. 	<p>Evitar o refluxo do medicamento ao tecido SC.</p> <p>Garantir a penetração da agulha no músculo, com o mínimo de mal-estar.</p>
<p>2. Segurar a seringa e puxar ligeiramente o êmbolo, aspirando durante 5 a 10 segundos.</p> <ul style="list-style-type: none"> › Se aparecer sangue na seringa, retirar a agulha e descartar o sistema. Preparar outra seringa e repetir o procedimento; › Se não aparecer sangue na seringa, Injetar a medicação de modo lento e constante (1 ml por cada 10 segundos). 	<p>Garantir que a agulha não perfurou nenhum vaso.</p> <p>A injeção lenta e constante permite uma distensão gradual do tecido e a difusão do medicamento com o mínimo de pressão local.</p>
<p>3. Após a administração aguardar cerca de 10 segundos antes de retirar a agulha do tecido.</p>	<p>Permitir que o medicamento se difunda no tecido muscular e não reflua.</p>
<p>4. Remover a agulha num movimento único e rápido, na mesma angulação com que foi inserida, soltando em simultâneo a pele e comprimindo de imediato o local da punção com a compressa seca que está na mão não dominante (sem massajar).</p>	<p>Promover o conforto e prevenir a lesão tecidual.</p> <p>Ao soltar a pele, o trajeto da agulha vai sendo selado, impedindo o refluxo do medicamento.</p> <p>Evitar hemorragia, sem alterar o padrão de absorção.</p>
<p>5. Descartar de imediato a seringa e a agulha para o contentor apropriado.</p>	<p>Evitar acidentes e promover o correto tratamento de resíduos.</p>
<p>6. Aplicar um penso rápido sobre no local da punção.</p>	<p>Selar o local de punção.</p>
<p>7. Higienizar as mãos.</p>	<p>Controlo de infeção.</p>

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

INSTRUÇÃO DE TRABALHO

Intervenção após exposição acidental a sangue ou outro material biológico

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 1

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Suspender de imediato a tarefa.	Iniciar imediatamente cuidados de limpeza da área afetada.
Se aplicável, remover as luvas.	Expor a zona da picada.
Efetuar os cuidados imediatos de limpeza da área afetada no local do acidente.	
Picada acidental Deixar a lesão sangrar livremente (por ação da gravidade) e, de seguida, lavar suave e abundantemente com água e sabão ou solução salina (não esfregar). Posteriormente, desinfetar com álcool a 70°. Deve evitar-se massajar o local de picada ou corte. Está contraindicado o uso de soluções irritantes como éter, hipoclorito de sódio ou glutaraldeído.	Evitar extrair sangue por pressão no local, pois aumenta a exposição à contaminação. Evitar o aumento da área lesada (corte ou picada).
Contacto cutâneo Lavar abundantemente com água e sabão a área afetada, que de seguida pode ser desinfetada com álcool a 70°.	
Olhos Mantendo os olhos abertos, lavar suavemente com água destilada ou soro fisiológico estéril.	
Mucosas (nariz, boca) Lavar a área afetada de imediato, durante cerca de 10 minutos, com água abundante ou soro fisiológico. Nunca utilizar álcool.	
Dirigir-se à urgência hospitalar e relatar o acidente.	A avaliação do risco de transmissão de doenças virais deve ser realizada o mais precocemente possível após o acidente.

ELABORADO POR: _____

DATA: _____

APROVADO POR: _____

DATA: _____

AUTORES

COORDENAÇÃO

GABRIELA MOURA PLÁCIDO

Licenciada em Ciências Farmacêuticas (Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa – FFUL).

Iniciou a carreira na indústria farmacêutica na área do *marketing*. Durante dezassete anos, foi diretora técnica de uma farmácia comunitária, tendo dirigido o seu interesse para a implementação de projetos de intervenção farmacêutica, em áreas como serviços farmacêuticos, indicação farmacêutica e relacionamento entre profissionais de saúde e comunidade.

Na atualidade, exerce complementarmente funções de farmacêutica comunitária, docente no ensino superior (FFUL) e formadora em diferentes áreas, das quais se destacam atendimento em medicamentos não sujeitos a receita médica e administração de vacinas e injetáveis.

É cofundadora da 4Choice Health Consultancy.

MARA PEREIRA GUERREIRO

Licenciada em Ciências Farmacêuticas (FFUL), doutorada em Drug Usage and Pharmacy Practice (Universidade de Manchester) e pós-graduada em Direito da Farmácia e do Medicamento (Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra – FDUC).

Durante mais de dez anos, foi diretora técnica de uma farmácia comunitária.

Desempenhou funções diretivas em diversas instituições, nacionais e europeias.

Atualmente é docente do ensino superior e prossegue investigação na área da qualidade e segurança de uso do medicamento.

É cofundadora da 4Choice Health Consultancy.



AUTORES

CRISTINA SANTOS

Licenciada em Ciências Farmacêuticas (FFUL) e pós-graduada em Farmácia Comunitária, pela mesma Faculdade.

Foi durante mais de quatro anos técnica superior de saúde, ramo Farmácia, nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Garcia de Orta. Trabalhou durante doze anos na Associação Nacional das Farmácias, com responsabilidades na área dos serviços farmacêuticos. Atualmente trabalha na AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. como *external affairs manager*.

FILIPA SEMEDO

Mestre em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

Interna da Formação Específica de Imunoalergologia, no Hospital de São Bernardo – Centro Hospitalar de Setúbal.

Doutoranda em Medicina, na área de Imunologia, na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

FILIPE AZOIA

Licenciado em Direito pela Faculdade de Direito da Universidade de Lisboa.

Pós-graduado em Direito da Farmácia e do Medicamento (FDUC); atualmente docente neste mesmo curso.

Docente no Programa Avançado de Gestão para Farmacêuticos, da Universidade Católica Portuguesa.

Sócio de Abecasis, Azoia, Moura Marques & Associados, Sociedade de Advogados, RL.

FILIFE INÁCIO

Licenciado em Medicina e doutorado em Imunologia.

Professor associado de Imunologia.

Assistente graduado sénior de Imunoalergologia.

Diretor do Serviço de Imunoalergologia e do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Centro Hospitalar de Setúbal.

Ao longo dos anos, desempenhou funções diretivas e colaborações diversas em instituições nacionais e internacionais.

JOÃO GONÇALVES

Licenciado e doutorado em Ciências Farmacêuticas.

Atualmente é professor associado com agregação da FFUL, bem como investigador principal da Unidade de Microbiologia e Biotecnologia Molecular do Research Institute of Medicines (iMed).

Pertence às comissões executivas do iMed e do programa doutoral i3DU da FFUL.

Integra a Comissão da Farmacopeia Portuguesa e é membro do Grupo de Avaliação de Medicamentos Veterinários.

HÉLDER MOTA FILIFE

Licenciado e doutorado em Ciências Farmacêuticas (FFUL); concluiu o pós-doutoramento no The William Harvey Research Institute (Department of Experimental Medicine), em Londres.

Atualmente é professor associado da FFUL.

Exerce, desde 2005, as funções de vice-presidente do INFARMED, I. P.

Ao longo dos anos, tem colaborado com diversas comissões e instituições internacionais e nacionais.

