



Administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis por farmacêuticos

UMA ABORDAGEM PRÁTICA



 Conselho
Federal de
Farmácia

Administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis por farmacêuticos

UMA ABORDAGEM PRÁTICA

Coordenação

JOSÉLIA CINTYA QUINTÃO PENA FRADE

BEATRIZ PINTO COELHO LOTT

GABRIELA MOURA PLÁCIDO

MARA PEREIRA GUERREIRO

©2022 Conselho Federal de Farmácia.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Conselho Federal de Farmácia.

Administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis por farmacêuticos: uma abordagem prática / Conselho Federal de Farmácia. – Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2022.
PDF (284 p.) : il.

ISBN 978-65-87599-22-9

D.O.I: 10.14450/profar.9786587599229

1. Serviço de vacinação. 2. Medicamentos injetáveis. 3. Farmacêuticos. 4. Promoção da saúde. I. Título.

CDU 615.1



DIRETORIA

2022/2023

Walter da Silva Jorge João

Presidente

Lenira da Costa Silva

Vice-presidente

Luiz Gustavo de Freitas Pires

Secretário-geral

João Samuel de Morais Meira

Tesoureiro

CONSELHEIROS FEDERAIS

Isabela de Oliveira Sobrinho
(2022/2025)

Mônica Meira Leite Rodrigues
(2020/2023)

Marcos Aurélio Ferreira da Silva
(2019/2022)

Carlos André Oeiras Sena
(2022/2025)

Altamiro José dos Santos
(2022/2025)

Egberto Feitosa Filho
(2020/2023)

Gilcilene Maria dos Santos Al Chaer
(2022/2025)

Gedayas Medeiros Pedro
(2020/2023)

Ernestina Rocha de Sousa e Silva
(2023/2026)

Gizelli Santos Lourenço Coutinho
(2022/2025)

Gerson Antônio Pianetti
(2020/2023)

Mária Regina Cardeal Gutierrez Saldanha
(2022/2025)

José Ricardo Arnaut Amadio
(2019/2022)

Walter da Silva Jorge João
(2020/2023)

João Samuel de Morais Meira
(2020/2023)

José de Arimatea Rocha Filho
(2020/2023)

Ítalo Sávio Mendes Rodrigues
(2020/2023)

Luiz Gustavo de Freitas Pires
(2019/2022)

Maely Peçanha Fávero Retto
(2020/2023)

Lenira da Silva Costa
(2020/2023)

Jardel Teixeira Moura
(2020/2023)

Adonis Motta Cavalcante
(2022/2025)

Josué Schostack
(2020/2023)

Hortência Salett Muller Tierling
(2023/2023)

Maria de Fátima Cardoso Aragão
(2019/2022)

Antonio Geraldo Ribeiro dos Santos Júnior
(2020/2023)

Marttha de Aguiar Franco Ramos
(2019/2022)

FICHA TÉCNICA

Título

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

Coordenação

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Beatriz Pinto Coelho Lott
Gabriela Moura Plácido
Mara Pereira Guerreiro

Autores

Ana Cláudia Carvalho Gouveia
Farmacêutica/Consultora *ad hoc*
Conselho Federal de Farmácia

Beatriz Pinto Coelho Lott
Farmacêutica/Treinamento e consultoria
Aplicar Conteúdos em Saúde

Filipa Semedo
Médica imunoalergologista
Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Filipe Inácio
Médico imunoalergologista
Centro Hospitalar de Setúbal & Professor Associado aposentado
Universidade da Beira Interior

Gabriel Rodrigues Martins de Freitas
Farmacêutico
Universidade Federal da Paraíba

Gabriela Moura Plácido
Farmacêutica/Assistente
Faculdade de Farmácia Universidade de Lisboa
& 4Choice Health Consultancy

Hélder Mota Filipe
Farmacêutico/Professor Associado
Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

João Gonçalves
Farmacêutico/Professor Catedrático
Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim
Médico
Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
e Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Farmacêutica
Conselho Federal de Farmácia

Leonel Augusto Morais Almeida
Farmacêutico
Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre/RS

Mara Pereira Guerreiro
Farmacêutica/Professora Associada
Instituto Universitário Egas Moniz & 4Choice Health Consultancy

Renata Aline de Andrade
Farmacêutica
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Walter da Silva Jorge João
Farmacêutico
Conselho Federal de Farmácia

Revisão técnica

Ana Cláudia Carvalho Gouveia
Beatriz Pinto Coelho Lott
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas
Gabriela Moura Plácido
Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Leonel Augusto Morais Almeida
Mara Pereira Guerreiro
Renata Aline de Andrade

Revisão Linguística

Ilana Socolik
Luiz Carlos Costa Ferreira

Revisão Final

Tarcísio José Palhano
José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim

Diagramação e Arte

K&R Artes Gráficas e Editora Ltda.
Kíko Nascimento e Gerson Reis

Fotografia

João Yosikazu Maeda

Acompanhamento e Revisão do Projeto Gráfico

Amanda Caroline Carvalho Lima
Beatriz Pinto Coelho Lott
Ilana Socolik
Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Dedicamos este livro a todos os farmacêuticos que prezam pela qualidade e que, com a sua conduta, enobrecem a profissão, e àqueles que participaram do movimento que tornou possível o farmacêutico ser um vacinador no Brasil.

SUMÁRIO

FALA DO PRESIDENTE DO CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA.....	13
FALA DO BASTONÁRIO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS DE PORTUGAL.....	14
APRESENTAÇÃO.....	15
PREFÁCIO.....	16
LISTA DE ABREVIATURAS.....	19
LISTA DE FIGURAS.....	22
LISTA DE QUADROS.....	24
LISTA DE TABELAS.....	26
AUTORES E REVISORES.....	28

PARTE UM Fundamentos gerais

Capítulo 1

IMUNOLOGIA BÁSICA APLICADA ÀS VACINAS.....	37
OBJETIVOS DO CAPÍTULO.....	39
1.1. INTRODUÇÃO.....	39
1.2. A RESPOSTA IMUNE.....	44
1.2.1. Células apresentadoras de antígenos, 44	
1.2.2. Reconhecimento de antígenos, 44	
1.2.3. Apresentação de antígenos e ativação dos linfócitos T, 46	
1.2.4. Apresentação de antígenos e ativação de linfócitos B, 47	
1.2.5. Mecanismos efetores da resposta imune, 48	
1.2.6. Memória imunológica, 50	
1.3. RESPOSTA IMUNE PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA.....	50
1.4. VACINAS.....	51
1.4.1. Vacinas gênicas, 52	
1.4.2. Doses de reforço, 54	
1.4.3. Imunossenescência, nutrição e vacinas, 54	
REFERÊNCIAS.....	55

Capítulo 2

ASPETOS GERAIS DA VACINAÇÃO..... 59

OBJETIVOS DO CAPÍTULO.....	61
2.1. OBJETIVOS DA VACINAÇÃO.....	61
2.2. PRODUÇÃO DE VACINAS.....	65
2.3. PRINCIPAIS CONSTITUINTES DAS VACINAS.....	68
2.4. CLASSIFICAÇÃO DAS VACINAS.....	75
2.5. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS.....	81
2.6. INTERVALOS DE ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS.....	82
2.7. INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS.....	84
2.8. REAÇÕES ADVERSAS A VACINAS.....	85
2.9. CONTRAINDICAÇÕES DAS VACINAS E PRECAUÇÕES.....	87
REFERÊNCIAS.....	92

Capítulo 3

ASPECTOS GERAIS DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS..... 95

OBJETIVOS DO CAPÍTULO.....	97
3.1. EXIGÊNCIAS PARA MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.....	98
3.2. APRESENTAÇÃO DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS.....	99
3.3. CONSTITUINTES DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS.....	102
3.4. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E ABSORÇÃO DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS.....	105
3.5. TOLERÂNCIA À PREPARAÇÃO INJETÁVEL.....	107
3.6. EMBALAGEM PRIMÁRIA DOS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.....	108
REFERÊNCIAS.....	111

Capítulo 4

ANAFILAXIA RELACIONADA A MEDICAMENTOS..... 113

OBJETIVOS DO CAPÍTULO.....	115
4.1. FISIOPATOLOGIA.....	115
4.2. EPIDEMIOLOGIA.....	122
4.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	124
4.4. FATORES DE RISCO DA REAÇÃO ANAFILÁTICA GRAVE OU FATAL.....	127
4.5. PROCEDIMENTOS DE EMERGÊNCIA EM CASO DE ANAFILAXIA.....	130
REFERÊNCIAS.....	131

PARTE DOIS

Administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis

Capítulo 5

FASE PRÉ-ADMINISTRAÇÃO	141
OBJETIVOS DO CAPÍTULO	143
5.1. ACOLHIMENTO DO PACIENTE	145
5.2. ANAMNESE FARMACÊUTICA	146
5.2.1. Identificação de necessidades e problemas de saúde, 147	
5.2.2. Identificação de situações especiais, precauções e contraindicações, 147	
5.3. PLANO DE CUIDADO	152
5.4. ESTRUTURA MÍNIMA PARA A MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS INJETÁVEIS	152
5.5. SEGURANÇA DO PACIENTE	154
5.6. SELEÇÃO DOS MATERIAIS	155
5.7. HIGIENE DAS MÃOS E BIOSSEGURANÇA	163
5.8. PREPARO DA DOSE	169
REFERÊNCIAS	187

Capítulo 6

FASE DE ADMINISTRAÇÃO	191
OBJETIVOS DO CAPÍTULO	193
6.1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL	193
6.2. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A VIA SUBCUTÂNEA	195
6.3. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A VIA INTRAMUSCULAR	199
6.4. TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO	204
6.5. RISCO OCUPACIONAL	217
REFERÊNCIAS	223

Capítulo 7

FASE PÓS-ADMINISTRAÇÃO 229

OBJETIVOS DO CAPÍTULO	231
7.1. ACOMPANHAR O PACIENTE NO PERÍODO PÓS-ADMINISTRAÇÃO	231
7.1.1. Avaliação de reações agudas relacionadas a medicamentos injetáveis, 232	
7.2. INFORMAR SOBRE OS EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS E PROVIDÊNCIAS A ADOTAR	250
7.3. NOTIFICAR SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)	252
REFERÊNCIAS	254

Capítulo 8

ASPECTOS LEGAIS DO SERVIÇO DE VACINAÇÃO 261

8.1. IMPLANTAÇÃO DO SERVIÇO DE VACINAÇÃO	263
8.2. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS PARA A IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇO DE VACINAÇÃO	270
8.3. ESTRUTURA MÍNIMA PARA O SERVIÇO DE VACINAÇÃO	273
8.4. SERVIÇO DE VACINAÇÃO POR FARMACÊUTICOS E FORMAÇÃO NECESSÁRIA	276
8.5. AQUISIÇÃO, TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE VACINAS	279
8.6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	281
REFERÊNCIAS	282

FALA DO PRESIDENTE DO CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

É com enorme satisfação que o Conselho Federal de Farmácia (CFF) estabeleceu parceria com a Ordem dos Farmacêuticos de Portugal, para tornar possível a adaptação do livro “Administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis por farmacêuticos – uma abordagem prática”, publicado em 2015, sob a coordenação das farmacêuticas Gabriela Moura Plácido e Mara Pereira Guerreiro. A gênese dessa obra foi apadrinhada pela Direção da Seção Regional do Sul e Regiões Autônomas da Ordem dos Farmacêuticos, liderada, à época, pela farmacêutica Ema Paulino, com o apoio de sua equipe técnica.

Publicações dessa natureza são essenciais para a prática profissional, especialmente devido ao recente reconhecimento do farmacêutico como vacinador no Brasil, e também para subsidiar as ações profissionais frente aos desafios impostos pela pandemia de Covid-19.

Orgulho-me de ter participado ativamente do processo que resultou na publicação de regulamentações que respaldam a atuação dos farmacêuticos na prestação de serviços de vacinação no Brasil, entre elas a Lei nº 13.021; a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nº 197/2017 e as Resoluções/CFF nº 654/2018, nº 585/2013 e nº 586/2013. Orgulho-me, também, por ter contado com o apoio de uma equipe técnica, com experiência na área, para o desenvolvimento deste livro que entregamos à nossa categoria. O seu conteúdo abarca desde os aspectos básicos da imunologia até os voltados às etapas da prestação do serviço de vacinação e a sua regulamentação no país.

Dessa forma, espera-se que este livro contribua para a melhoria da qualidade da prestação do serviço de vacinação por farmacêuticos no país. A nossa profissão tem muito a colaborar na promoção da saúde, na prevenção de doenças e no aumento da cobertura vacinal.

Desfrutem desta publicação preparada com muito comprometimento e cuidado, e conheçam outras iniciativas do Conselho Federal de Farmácia voltadas ao desenvolvimento profissional!

Walter da Silva Jorge João
Presidente do Conselho Federal de Farmácia

FALA DO BASTONÁRIO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS DE PORTUGAL

Em Portugal, em 2012, foi legalmente consagrada a possibilidade da prestação de um conjunto de serviços farmacêuticos em farmácia comunitária, incluindo a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, devendo os farmacêuticos adquirir formação específica reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos.

Na Europa tem sido reconhecida, cada vez mais, a importância dos farmacêuticos na concretização das estratégias de vacinação contra a gripe sazonal. De facto, a prestação deste serviço permite alcançar com sucesso pessoas nunca antes vacinadas contra a gripe e aumentar as taxas gerais de vacinação, ao mesmo tempo que permitem um elevado grau de satisfação por parte dos utentes.

Os farmacêuticos comunitários portugueses têm vindo a desempenhar um papel determinante na vacinação contra a gripe, reconhecido pelo Serviço Nacional de Saúde e pela sociedade.

O livro “Administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis por farmacêuticos – uma abordagem prática”, publicado em 2015, tem sido uma peça importante no suporte à formação específica dos farmacêuticos para a prática da administração de vacinas, com o apoio da Ordem dos Farmacêuticos.

Louvo esta iniciativa de adaptação do livro à realidade do Brasil, o que prova a utilidade da obra original, mas também o êxito da colaboração entre colegas brasileiros e portugueses.

Espero que este exercício colaborativo entre a Ordem dos Farmacêuticos de Portugal e o Conselho Federal de Farmácia do Brasil possa ser repetido noutras ocasiões, a bem da classe farmacêutica e da saúde dos cidadãos de ambos os países.

Helder Mota Filipe
Bastonaário da Ordem dos Farmacêuticos

APRESENTAÇÃO

O presente livro é resultado de um trabalho colaborativo entre as equipes portuguesa e brasileira para a atualização e adaptação do livro “Administração de vacinas e de medicamentos injetáveis por farmacêuticos – uma abordagem prática”, à realidade brasileira. Por meio de diversas reuniões de trabalho para o desenvolvimento, alinhamento e validação de conteúdos e imagens, chegamos ao texto final.

Vale destacar que este projeto somente foi possível devido ao investimento do Conselho Federal de Farmácia (CFF), à autorização da Ordem dos Farmacêuticos de Portugal, ao engajamento e à dedicação de uma equipe comprometida. Dessa forma, manifestamos a nossa gratidão àqueles que contribuíram para o rigor, a qualidade técnica, a estrutura e a apresentação gráfica desta obra. Fazemos um agradecimento especial ao fotógrafo João Yosikazu Maeda, que nos deixou durante o processo de construção desta obra. Ele contribuiu muito para o registro histórico da Farmácia no Brasil e para a captura cuidadosa de imagens que resultaram nas ilustrações apresentadas ao longo do livro.

É crescente o reconhecimento do farmacêutico como vacinador em diversos países, como Estados Unidos, Canadá, Austrália, Suíça, Suécia, Portugal, entre outros. No Brasil, esses profissionais sempre estiveram envolvidos nas etapas do ciclo logístico de imunobiológicos, em pesquisas, em vigilância de saúde e no Programa Nacional de Imunizações (PNI). Recentemente, o farmacêutico passou a ter a oportunidade de prestar o serviço de vacinação e contribuir para o aumento de sua cobertura no país.

Desde então, os farmacêuticos têm buscado se aprimorar para entregar um serviço de qualidade à população brasileira. Esperamos que esta obra contribua para o processo de desenvolvimento profissional e para a formação acadêmica.

Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Beatriz Pinto Coelho Lott
Gabriela Moura Plácido
Mara Pereira Guerreiro

PREFÁCIO

No início de 2022, o mundo vivencia o que parece ser uma luz em meio à escuridão causada pela pandemia do vírus SARS-CoV-2 (Covid-19). O farol, que aos poucos ilumina e desvanece a penumbra, podemos nitidamente nomear de vacinas.

Reafirmando a histórica competência do Programa Nacional de Imunizações (PNI), chegamos a aplicar, por dia, mais de dois milhões de doses de vacina contra a Covid-19, apesar da extensa dimensão territorial brasileira e da descomunal disparidade entre as regiões.

Com o avanço tecnológico na sociedade contemporânea, em que as ideias e os pensamentos circulam livremente, surgem novos desafios. A crescente pandemia de notícias falsas (*fake news*), somada ao progressivo número de seus apoiadores, vem ganhando notoriedade mundial, fazendo com que a ciência seja colocada em xeque. A insegurança da população frente à ciência, e sobretudo às vacinas, muitas vezes por desconhecimento técnico ou por ausência de percepção de risco, tornou-se um dos maiores desafios de saúde pública do mundo pós-moderno.

2022 chega com grandes desafios. Devido às baixas coberturas vacinais, o Brasil vivencia o risco do retorno de doenças já anteriormente eliminadas, como poliomielite e sarampo. Esse fenômeno se estende para a maioria das vacinas disponíveis no calendário de vacinação do PNI, um retrocesso sem precedentes.

Nesse cenário, cresce a importância do farmacêutico na educação e na promoção da saúde, na divulgação do conhecimento científico e na valorização das imunizações como instrumento de combate às doenças infectocontagiosas e na promoção da qualidade de vida.

Portanto, nobres colegas farmacêuticos, estamos diante de uma grande oportunidade e de uma imensa responsabilidade.

A Lei nº 13.021/2013, bem como as legislações sanitárias e profissionais, tornaram possível que farmacêuticos assumissem a responsabilidade pela prestação do serviço.

Em 2019, um levantamento feito pelo CFF sobre os serviços pioneiros no país, e apresentado nesta publicação, revelou a existência de 12 clínicas de vacinas de propriedade de farmacêuticos e a implantação do serviço de vacinação em 90 farmácias, observando a crescente ampliação e a necessidade da prestação de serviços de vacinação por farmacêuticos. 2020 e 2021 foram anos marcantes para a classe farmacêutica e sobretudo para os farmacêuticos prestadores de serviço de vacinação. Com o apoio dos farmacêuticos vacinadores e com o fornecimento de vacinas pelo poder público, esses profissionais participaram ativamente de campanhas nacionais de vacinação contra Influenza e Covid-19, em farmácias privadas do nosso país. Algo considerado inatingível há pouco tempo.

Com o objetivo de contribuir para ampliar a função e a autonomia dos farmacêuticos, o CFF nos presenteia com a obra “Administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis por farmacêuticos – uma abordagem prática”, iniciativa tomada em um momento feliz, como demonstração do cuidado que essa instituição tem com a excelência profissional. Tal zelo é percebido ao longo dos capítulos, resultante de uma intensa união de ilustres autores. Apesar de a elaboração de obras coletivas ser algo desafiador por diversos motivos, com assuntos diversos, variadas referências, sobreposições de temas e atualizações, os resultados aqui alcançados são evidentemente exitosos, frutos do esforço de profissionais da saúde profundamente conhecedores das temáticas abordadas e da profissão farmacêutica.

Nesta obra, o farmacêutico encontrará um vasto conjunto de informações e ensinamentos teóricos e práticos, distribuídos em 8 capítulos. Nos primeiros 3 capítulos, os temas abordados aprofundam os fundamentos técnico-científicos aplicados às vacinas, como imunologia básica, constituintes e fabricação de vacinas, aspectos gerais aplicados à vacinação e preparações injetáveis. A didática acolhedora soma-se ao rigor científico, tornando esses capítulos referências no desenvolvimento de um profissional vacinador detentor de conhecimento básico e sólido. Desta forma, mesmo farmacêuticos que vivenciam em seu dia a dia a prática do serviço de vacinação, se surpreenderão com a primeira parte da obra.

O capítulo 4 se destina a orientações sobre anafilaxia, evento adverso relacionado à utilização de vacinas e de outros medicamentos injetáveis. Os autores demonstram a importância de todos os profissionais da saúde, que administram injetáveis, estarem alertas para reconhecer as manifestações clínicas sugestivas da anafilaxia e, assim, atuar de prontidão pois, mesmo sendo considerado um evento adverso raro, é uma condição de extrema emergência e gravidade. Os autores ressaltam que essa situação pode ser evitada mediante a anamnese prévia do paciente, especialmente fundamentada no histórico de alergias, sendo esses aspectos amplamente debatidos ao longo do capítulo 5, momento em que a obra nos apresenta as fases de pré-administração de vacinas e outros medicamentos injetáveis.

A segurança do paciente é tema do quinto capítulo, que também trata do processo de trabalho e suas etapas, do acolhimento, da anamnese farmacêutica e do plano de cuidado na vacinação. Destaco a minha felicidade ao encontrar um exemplo de anamnese tão completo, que leva em consideração a identificação de situações especiais, precauções e contraindicações, culminando em uma real chance de eliminar ou reduzir o risco de eventos adversos. Visando às boas práticas na administração de medicamentos injetáveis, o quinto capítulo abrange também a importância da biossegurança e o passo a passo para o preparo de doses de medicamentos injetáveis, considerando-se suas características.

O capítulo 6 descreve e detalha as vias de aplicação subcutânea e intramuscular das vacinas e outros medicamentos injetáveis, bem como as formas de delimitação das regiões anatômicas para a correta aplicação, com a descrição do risco ocupacional para essa atividade e das formas de prevenção e manejo de possíveis intercorrências.

Finalizando as etapas do serviço de vacinação, o capítulo 7 discorre sobre a fase de pós-administração, envolvendo a observação do paciente logo após a aplicação de vacinas e de outros medicamentos injetáveis e a necessidade de acompanhamento para a avaliação do surgimento de possíveis eventos adversos. Os autores apontam quais condutas o farmacêutico deverá adotar para o correto manejo dos eventos adversos esperados e ressaltam a responsabilidade e a obrigatoriedade de notificá-los, contribuindo para a farmacovigilância e a segurança do paciente.

Por fim, o capítulo 8 destaca o histórico da regulação sobre a prestação de serviços de vacinação por farmacêuticos no Brasil e coloca o farmacêutico como protagonista para a oferta do serviço de vacinação e como elemento essencial para o aumento da cobertura vacinal no país.

Parabenizo os autores arrojados, à frente do seu tempo, pela dedicação, pelo comprometimento e pela entrega desta obra fascinante. Essa é uma obra completa, essencial, obrigatória e de elevado mérito, dedicada a todos os farmacêuticos que pretendem estudar e se desenvolver para prestar o serviço de vacinação.

Professora Karina Lorena Meira Fernandes Chiuratto
Farmacêutica Especialista em Serviço de Vacinação
Mestre em Ciências – Bioquímica – UFPR

LISTA DE ABREVIATURAS

(OMS)	Organização Mundial da Saúde
(PNI)	Programa Nacional de Imunizações
(Anvisa)	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
(DNA)	Ácido desoxirribonucleico
(HBsAg)	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
(HPV)	Vírus do papiloma humano
(GSK)	GlaxoSmithKline
(EEB)	Encefalopatia espongiforme bovina
(RDC)	Resolução da Diretoria Colegiada
(EMA)	Agência Europeia de Medicamentos
(O/A)	Emulsões óleo-água
(MPL)	3-Lípido-A-3-O-desacilo-4-monofosforilo
(APC)	Células apresentadoras de antígeno
(TNF- α)	Necrose tumoral alfa
(IL-1 β)	Interleucina 1 β
(TLR4)	Receptores toll-like 4
(IM)	Intramuscular
(SC)	Subcutânea
(ID)	Intradérmica
(ATAGI)	Australian Technical Advisory Group on Immunisation
(ACIP)	Advisory Committee on Immunization Practices
(SBIIm)	Sociedade Brasileira de Imunizações
(CIOMS)	Council for International Organizations of Medical Sciences
(EAPV)	Eventos adversos pós-vacinação
(WAO)	World Allergy Organization
(DTP)	Vacina tríplice bacteriana
(CRIE)	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

(IV)	Intravenosa
(IA)	Intra-arterial
(IR)	Intrarraquidiana
(NR 32)	Norma Regulamentadora: Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde
(FIP)	International Pharmaceutical Federation
(CFF)	Conselho Federal de Farmácia
(CBO)	Classificação Brasileira de Ocupações
(SIGTAP)	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
(SI-PNI)	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
(Abrafarma)	Associação Brasileira das Redes de Farmácias e Drogarias
(POP)	Procedimento Operacional Padrão
(CNES)	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
(PGRSS)	Plano de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde
(CNAE)	Código Nacional de Atividade Econômica
(CRF)	Conselho Regional de Farmácia
(QT)	Queixas técnicas
(SIPNI)	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
(NK)	Natural killer
(TCR)	Receptor de célula T
(BCR)	Receptor de linfócito B
(APCs)	Células apresentadoras de antígenos
(DCs)	Dendritic cells
(LPS)	Lipopolissacarídios
(PAMPs)	Padrões moleculares associados ao patógeno
(PRRs)	Receptores de reconhecimento de padrão
(TLRs)	Receptores do tipo toll
(ODN)	Oligodeoxinucleotídeo
(MHC)	Major Histocompatibility Complex
(TD)	Timo-dependente
(TI)	Timo-independente

(Th1)	Linfócitos T helper 1
(CTL)	Linfócitos T citotóxicos
(CoV)	Coronavírus
(SARS)	Síndrome Respiratória Aguda Grave
(IgE)	Imunoglobulina E
(FcεRI)	Receptores de alta afinidade para a IgE
(AINEs)	Anti-inflamatórios não esteroides
(DATASUS)	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
(CDC)	Centers for Disease Control and Prevention
(RAST)	Radio Allergo Sorbent Test
(IECA)	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
(SAMU)	Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
(AAAAI)	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
(SBD)	Sociedade Brasileira de Diabetes
(IMC)	Índice de massa corpórea
(AVC)	Acidente vascular cerebral
(HIV)	Vírus da imunodeficiência humana
(HBV)	Vírus da hepatite B
(HCV)	Vírus da hepatite C
(SINAN)	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
(CAT)	Comunicação de Acidente de Trabalho
(CI)	Coeficientes de incidência
(DCCI)	Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
(PEP, Post-Exposure Prophylaxis)	Profilaxia pós-exposição
(CIVP)	Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia
(ISMP)	Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos
(IRAS)	Infecções relacionadas à assistência à saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1.	LINHAS DE DEFESA DO ORGANISMO	39
Figura 1-2.	SISTEMA IMUNE INATO E ADAPTATIVO	40
Figura 1-3.	ATIVACÃO DE LINFÓCITOS POR ANTÍGENOS VIA RECEPTORES BCR E TCR.....	41
Figura 1-4.	TIPOS DE IMUNIDADE ADQUIRIDA	43
Figura 1-5.	CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS.....	44
Figura 1-6.	RECONHECIMENTO DE AGENTE PATOGÊNICO VIA INTERAÇÃO ENTRE PAMP E PRR.....	45
Figura 1-7.	INTERAÇÕES ENTRE ANTÍGENO, CÉLULA DENDRÍTICA E LINFÓCITO T	47
Figura 1-8.	ATIVACÃO DE LINFÓCITO B DEPENDENTE DE LINFÓCITO T	48
Figura 1-9.	MECANISMOS EFETORES DAS RESPOSTAS IMUNES HUMORAL E CELULAR.....	49
Figura 1-10.	RESPOSTAS IMUNES PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA.....	51
Figura 2-1.	OBJETIVOS DA VACINAÇÃO	62
Figura 2-2.	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA IMUNIDADE DE GRUPO	63
Figura 2-3.	CRONOLOGIA DE UMA FRAUDE: A RELAÇÃO ENTRE A VACINA CONTRA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA (TRÍPLICE VIRAL) E O AUTISMO.....	65
Figura 2-4.	POSSÍVEIS CONSTITUINTES DE UMA VACINA INJETÁVEL.....	66
Figura 2-5.	PANORAMA DA PRODUÇÃO DA VACINA RECOMBINANTE CONTRA A HEPATITE B.....	67
Figura 2-6.	PANORAMA DA PRODUÇÃO DA VACINA RECOMBINANTE CONTRA O HPV.....	68
Figura 2-7.	PRODUÇÃO DE VIROSSOMAS INFLUENZA.....	74
Figura 2-8.	CLASSIFICAÇÃO CONVENCIONAL DAS VACINAS QUANTO À FORMA DE APRESENTAÇÃO DO ANTÍGENO.....	76
Figura 2-9.	EXEMPLOS DE VACINAS INATIVADAS.....	78
Figura 2-10.	TIPOS DE VACINA DA GRIPE UTILIZADAS NO BRASIL	79
Figura 2-11.	CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO (CIOMS/OMS).....	86
Figura 3-1.	SERINGAS PREENCHIDAS.....	109
Figura 3-2.	AMPOLAS E SISTEMAS USADOS PARA AUXILIAR A ABERTURA DA AMPOLA	109
Figura 3-3.	FRASCO-AMPOLA.....	110

Figura 4-1.	MECANISMOS INDUTORES DA ANAFILAXIA E AGENTES DESENCADEANTES.....	116
Figura 4-2.	MEDIADORES SOLÚVEIS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA ANAFILAXIA POR IgE.....	118
Figura 4-3.	FATORES DE RISCO PARA A ANAFILAXIA GRAVE OU FATAL.....	128
Figura 5-1.	ETAPAS DA ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS E DE OUTROS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.....	144
Figura 5-2.	PARTES DE UMA SERINGA.....	156
Figura 5-3.	TIPOS DE BICOS DE SERINGA.....	156
Figura 5-4.	EXEMPLO DE AFERIÇÃO DE VOLUME (2 MILILITROS).....	158
Figura 5-5.	EXEMPLOS DE SERINGAS E DE ESCALAS DE GRADUAÇÃO.....	158
Figura 5-6.	EXEMPLOS DE SERINGAS DE INSULINA E ESCALAS DE GRADUAÇÃO.....	159
Figura 5-7.	PARTES DE UMA AGULHA.....	160
Figura 5-8.	DESCRIÇÃO DE MEDIDAS DE AGULHAS.....	161
Figura 5-9.	PROCEDIMENTO PARA A HIGIENE DAS MÃOS.....	164
Figura 5-10.	PROCEDIMENTO PARA FRICÇÃO ANTISSÉPTICA DAS MÃOS COM PREPARAÇÃO ALCOÓLICA.....	165
Figura 5-11.	PROCEDIMENTO PARA A UTILIZAÇÃO DE LUVAS NA ADMINISTRAÇÃO DE PRODUTOS INJETÁVEIS (quando indicado).....	168
Figura 5-12.	PANORÂMICA DAS FORMAS DE APRESENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.....	170
Figura 5-13.	REENCAPAMENTO PASSIVO.....	171
Figura 6-1.	REGIÕES RECOMENDADAS PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA SUBCUTÂNEA.....	195
Figura 6-2.	REALIZAÇÃO DE PREGA SUBCUTÂNEA.....	196
Figura 6-3.	LIPO-HIPERTROFIA.....	197
Figura 7-1.	ETAPAS DA FASE PÓS-ADMINISTRAÇÃO.....	231
Figura 7-2.	PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES CLÍNICAS NA REAÇÃO ANAFILÁTICA E EM EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAS.....	239
Figura 7-3.	PLANO DE AÇÃO PARA O TRATAMENTO DE ANAFILAXIA.....	245
Figura 7-4.	PRINCIPAIS AÇÕES FARMACOLÓGICAS DA EPINEFRINA NO TRATAMENTO DE ANAFILAXIA.....	247

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-1.	FATORES DETERMINANTES DA IMUNOGENICIDADE DE UM ANTÍGENO	42
Quadro 2-1.	IMUNIZAÇÃO <i>VERSUS</i> VACINAÇÃO	61
Quadro 2-2.	DEFINIÇÃO DE IMUNIDADE DE GRUPO	62
Quadro 2-3.	INFORMAÇÕES-CHAVE SOBRE O TIOMERSAL	71
Quadro 2-4.	EXEMPLOS DE VACINAS ATENUADAS UTILIZADAS NO BRASIL	77
Quadro 2-5.	MITO: AS VACINAS CONTRA A GRIPE PODEM CAUSAR GRIPE	79
Quadro 2-6.	CONTROLE DA INTERAÇÃO ENTRE CORTICOSTERÓIDES E VACINAS ATENUADAS	85
Quadro 2-7.	EXEMPLOS DE FALSAS CONTRAINDICAÇÕES DE VACINAS	91
Quadro 3-1.	PROPRIEDADES DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS	98
Quadro 3-2.	DEFINIÇÃO DE SOLUÇÃO, SUSPENSÃO, EMULSÃO, IMPLANTE E PÓ PARA USO PARENTERAL	100
Quadro 3-3.	ESPECIFICAÇÕES DA ÁGUA PARA INJEÇÃO	102
Quadro 3-4.	ESPECIFICAÇÕES PARA SOLVENTE OU VEÍCULO NÃO AQUOSO	103
Quadro 3-5.	ESPECIFICAÇÕES PARA SOLVENTE OU VEÍCULO OLEOSO	103
Quadro 3-6.	VELOCIDADE DE ABSORÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS PARENTERAIS	107
Quadro 4-1.	DEFINIÇÃO DE ANAFILAXIA	115
Quadro 4-2.	ANAFILAXIA BIFÁSICA	120
Quadro 4-3.	CHOQUE ANAFILÁTICO	120
Quadro 4-4.	EXEMPLOS DE FATORES QUE AFETAM A APRESENTAÇÃO TEMPORÁRIA DO QUADRO ANAFILÁTICO	126
Quadro 4-5.	ANAFILAXIA PROLONGADA	126
Quadro 5-1.	CUIDADOS RECOMENDADOS NA MANIPULAÇÃO DE SERINGAS E AGULHAS DURANTE A FASE PRÉ-ADMINISTRAÇÃO	153
Quadro 5-2.	CUIDADOS RECOMENDADOS AO SE UTILIZAR A ÁREA DE PREPARO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS	153

Quadro 6-1.	VANTAGENS E DESVANTAGENS DA VIA PARENTERAL.....	194
Quadro 6-2.	POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES DO USO DA VIA SUBCUTÂNEA	198
Quadro 6-3.	CARACTERÍSTICAS DE MÚSCULOS PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS	200
Quadro 6-4.	POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES DA VIA INTRAMUSCULAR.....	202
Quadro 6-5.	RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE AGULHAS DE INSULINA, SEGUNDO DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2019-2020).....	206
Quadro 6-6.	REQUISITOS A SEREM OBSERVADOS NO LUGAR DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS NAS APLICAÇÕES POR VIAS IM E SC.....	211
Quadro 6-7.	RECOMENDAÇÕES BÁSICAS PARA PREVENIR ACIDENTES PERCUTÂNEOS	220
Quadro 6-8.	INFORMAÇÕES A RECOLHER SOBRE A EXPOSIÇÃO ACIDENTAL A MATERIAL BIOLÓGICO.....	222
Quadro 7-1.	EPINEFRINA: VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E ABSORÇÃO.....	241
Quadro 7-2.	PROVIDÊNCIAS DE PREPARAÇÃO PARA A ADEQUADA ABORDAGEM EM UM EPISÓDIO ANAFILÁTICO	249
Quadro 7-3.	DOSES DE ANTITÉRMICOS POR FAIXA ETÁRIA	251
Quadro 8-1.	HISTÓRICO DE DESENVOLVIMENTO DE NORMAS QUE VIABILIZARAM A PRESTAÇÃO DO SERVIÇO DE VACINAÇÃO POR FARMACÊUTICOS, NO BRASIL.....	265

LISTA DE TABELAS

Tabela 2-1.	DEFINIÇÃO DE EFICÁCIA DAS VACINAS.....	64
Tabela 2-2.	EXCIPIENTES DAS VACINAS UTILIZADAS NO BRASIL.....	69
Tabela 2-3.	EXEMPLOS DE RESÍDUOS EM VACINAS UTILIZADAS NO BRASIL.....	75
Tabela 2-4.	EXEMPLOS DE VACINAS BACTERIANAS E VIRAIS UTILIZADAS NO BRASIL.....	76
Tabela 2-5.	EXEMPLOS DE VACINAS MONOVALENTES, POLIVALENTES E COMBINADAS.....	81
Tabela 2-6.	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE ALGUMAS VACINAS UTILIZADAS NO BRASIL.....	81
Tabela 2-7.	CONTROLE DA INTERAÇÃO ENTRE VACINAS ATENUADAS E PRODUTOS CONTENDO ANTICORPOS.....	84
Tabela 2-8.	REAÇÕES DE ALERGIA A CONSTITUINTES DE VACINAS.....	88
Tabela 3-1.	EXEMPLOS DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS.....	100
Tabela 3-2.	EXEMPLOS DE ADJUVANTES NAS PREPARAÇÕES PARENTERAIS, SEGUNDO A SUA FUNÇÃO.....	104
Tabela 3-3.	FORMAS FARMACÊUTICAS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO.....	105
Tabela 4-1.	EXEMPLOS DE FÁRMACOS RELACIONADOS A REAÇÕES ANAFILÁTICAS.....	117
Tabela 4-2.	ATIVIDADE FISIOPATOLÓGICA DE MEDIADORES NA ANAFILAXIA.....	119
Tabela 4-3.	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS NO CHOQUE ANAFILÁTICO.....	121
Tabela 4-4.	SINAIS E SINTOMAS DA ANAFILAXIA.....	124
Tabela 4-5.	CRITÉRIOS QUANTO À POSSIBILIDADE DE ANAFILAXIA.....	125
Tabela 5-1.	VACINAS: QUESTÕES E FUNDAMENTOS.....	148
Tabela 5-2.	MEDICAMENTOS INJETÁVEIS: QUESTÕES E FUNDAMENTOS.....	151
Tabela 5-3.	APLICAÇÃO DOS “NOVE CERTOS” NA ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS E DE OUTROS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.....	154
Tabela 5-4.	PROCEDIMENTO INICIAL DA SELEÇÃO DOS MATERIAIS.....	155
Tabela 5-5.	PROCEDIMENTOS DE HIGIENE DAS MÃOS NA ADMINISTRAÇÃO DE PRODUTOS INJETÁVEIS.....	163

Tabela 5-6.	PREPARO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL SEM RECONSTITUIÇÃO: SERINGA PREENCHIDA.....	171
Tabela 5-7.	PREPARO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL SEM RECONSTITUIÇÃO: AMPOLA.....	172
Tabela 5-8.	PREPARO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL COM RECONSTITUIÇÃO: PÓ EM FRASCO-AMPOLA E DILUENTE EM AMPOLA	176
Tabela 5-9.	PREPARO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL COM RECONSTITUIÇÃO: PÓ E DILUENTE EM AMPOLA.....	180
Tabela 5-10.	PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL SEM RECONSTITUIÇÃO: SOLUÇÃO OU SUSPENSÃO EM FRASCO-AMPOLA	184
Tabela 6-1.	PROCEDIMENTO INICIAL DA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.....	204
Tabela 6-2.	PROCEDIMENTO DE ANTISSEPSIA DA PELE NO LUGAR DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	205
Tabela 6-3.	TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA SUBCUTÂNEA.....	207
Tabela 6-4.	IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA REGIÃO DO DELTOIDE.....	209
Tabela 6-5.	IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA REGIÃO DORSOGLÚTEA.....	209
Tabela 6-6.	IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA REGIÃO VENTRO-GLÚTEA	210
Tabela 6-7.	IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA REGIÃO ÂNTEROLATERAL DA COXA	211
Tabela 6-8.	TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA INTRAMUSCULAR.....	212
Tabela 6-9.	ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR COM TÉCNICA EM Z.....	215
Tabela 6-10.	PROCEDIMENTO EM CASO DE EXPOSIÇÃO ACIDENTAL A MATERIAL BIOLÓGICO.....	221
Tabela 7-1.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS QUE PODEM AUXILIAR NA DISTINÇÃO ENTRE O EPISÓDIO VASO-VAGAL E A ANAFILAXIA.....	234
Tabela 7-2.	AVALIAÇÃO DA DISTINÇÃO ENTRE O ATAQUE DE PÂNICO E A ANAFILAXIA.....	235
Tabela 7-3.	AFEÇÕES PÓS-IMUNIZAÇÃO QUE PODEM SER CONFUNDIDAS COM ANAFILAXIA.....	236
Tabela 7-4.	ENFOQUE “ABCDE” AO PACIENTE NA SUSPEITA DE ANAFILAXIA.....	237
Tabela 7-5.	DOSES DE EPINEFRINA INTRAMUSCULAR NA ANAFILAXIA.....	243
Tabela 7-6.	EXEMPLOS DE REAÇÕES ADVERSAS FREQUENTES À EPINEFRINA	247

AUTORES E REVISORES

ANA CLÁUDIA CARVALHO GOUVEIA

Farmacêutica-bioquímica, com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), especialização em Análises Clínicas pelo Hospital Universitário da UFJF e pela Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória/ES, mestrado em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), doutorado em Saúde pela UFJF e pós-doutorado em Imunologia da alergia pela UFJF.

Currículo Lattes disponível em <<http://lattes.cnpq.br/8151776399301644>>.

BEATRIZ PINTO COELHO LOTT

Farmacêutica pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestrado em Educação em Diabetes (Santa Casa de Belo Horizonte). Professora de cursos livres sobre aplicação de medicamentos injetáveis e vacinação. Proprietária da empresa de treinamento e consultoria “Aplicar Conteúdos em Saúde”. Fundadora e curadora do canal de divulgação de conteúdos <<http://www.aplicarconteudosasaude.com.br>>.

Currículo Lattes disponível em <<http://lattes.cnpq.br/9908886800536538>>.

FILIPA SEMEDO

Mestre em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

Especialista em Imunoalergologia, no Hospital da Luz. Doutoranda em Medicina, na área de Imunologia, na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

FILIPE INÁCIO

Licenciado em Medicina e doutorado em Imunologia. Professor associado aposentado de Imunologia. Assistente graduado sênior de Imunoalergologia. Diretor aposentado 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.

GABRIEL RODRIGUES MARTINS DE FREITAS

Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2009). Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PPGCF/UFRGS) (2013). Doutor em Ciências Farmacêuticas pelo PPGCF/UFRGS (2017). Docente no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Coordenador do Centro de Informação sobre Medicamentos da UFPB (CIM/UFPB). Vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC/UFPB) e ao Mestrado Profissional em Saúde da Família (PROFSAÚDE).

Currículo Lattes disponível em <<http://lattes.cnpq.br/9805099470985979>>.

GABRIELA MOURA PLÁCIDO

Licenciada em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), com Pós-graduação em Seguimento Farmacoterapêutico (Universidade Lusófona) e frequência de Pós-graduação em Farmacoterapia Clínica (EPGSG/ISCS Egas Moniz). Especialista em Farmácia Comunitária pela Ordem dos Farmacêuticos, exerceu, durante dezessete anos, as funções de 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 da saúde e comunidade. Foi representante da Ordem dos Farmacêuticos na Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARSLVT, na Comissão Nacional do Programa Nacional de Controlo da Diabetes (DGS) e na Comissão Paritária do Protocolo da Diabetes (DGS). Integrou inúmeras comissões e grupos de trabalho em instituições profissionais e associativas como Ordem dos Farmacêuticos, Associação Nacional de Farmácias e Distribuição Farmacêutica. Na atualidade, concilia as funções de docente no ensino superior (FFUL) com atividades de consultoria e formação dirigida à intervenção farmacêutica na farmácia comunitária. É cofundadora da 4Choice Health Consultancy.

HÉLDER MOTA FILIPE

Licenciado e doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL); concluiu o pós-doutoramento no The William Harvey Research Institute (Department of Experimental Medicine), em Londres.

Atualmente é professor associado da FFUL. É membro da Comissão de Ética para a Investigação clínica. É membro do conselho de administração e investigador do Instituto de Saúde Baseada na Evidência. É perito da Agência Europeia do Medicamento. É presidente da Associação de Farmacêuticos dos Países de Língua Oficial Portuguesa e da Ordem dos Farmacêuticos, em Portugal. Desde 2005 a 2017, foi membro conselho diretivo da Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). Ao longo dos anos, tem colaborado com diversas comissões e instituições internacionais e nacionais.

JOÃO GONÇALVES

Licenciado e doutorado em Ciências Farmacêuticas. Atualmente é professor catedrático pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), presidente do Departamento de Farmácia, Farmacologia e Tecnologias da Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, bem como diretor do Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa). Investigador principal do Laboratório de Imunologia e Biotecnologia Farmacêutica do iMed-Ulisboa. Integra a Comissão da Farmacopeia Portuguesa e da Comissão de Avaliação de Medicamentos do Infarmed (Portugal) e é avaliador da Agência Europeia do Medicamento.

JOSÉ RUBEN FERREIRA DE ALCÂNTARA BONFIM

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) (1973), mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) (2005) e doutor em Ciências pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP) (2015). Atualmente, é Analista de Saúde (médico) da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e Médico III da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Políticas Farmacêuticas, atuando principalmente em: assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia, direitos humanos e acesso a fármacos, ética da pesquisa e avaliação de tecnologias de saúde. Ex-Coordenador-executivo da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (SOBRAVIME). Editor, autor e tradutor de textos de saúde pública e saúde coletiva com 40 anos de experiência. Ex-conselheiro suplente do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (2006-2009).

Currículo Lattes disponível em <<http://lattes.cnpq.br/7928039412112298>>.

JOSÉLIA CINTYA QUINTÃO PENA FRADE

Farmacêutica-bioquímica pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) (1996), especialista em Saúde Pública/Medicamentos pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (2000), *Master en Atención Farmacéutica/Universidad* de Granada, na Espanha (2003), mestre em Ciências da Saúde pelo Centro de Pesquisas René Rachou (2006) e especialista em Farmácia Clínica pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (Sbrafh). Foi diretora de desenvolvimento profissional do Fórum Farmacêutico das Américas, de 2015 a 2017. Assessora da Presidência do Conselho Federal de Farmácia (CFF), gestora e desenvolvedora da plataforma Edu.Farma/CFF; membro do Conselho Científico da Sociedade Brasileira para a Qualidade do Cuidado e Segurança do Paciente; representante do CFF no Comitê Executivo da Aliança pelo Parto Seguro e Respeitoso e em grupos de trabalho da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da Agência Nacional de Saúde (ANS); membro da Sbrafh e da Sociedade Brasileira de Farmácia. Tem colaborado com a Organização Pan-Americana da Saúde

(OPAS) no grupo de trabalho sobre serviços farmacêuticos, e com a Federação Internacional Farmacêutica (FIP) nos temas: Tecnologia, imunização, segurança do paciente, impactos da poluição na saúde e Mulheres pelo Uso Responsável de Medicamentos. Atuou ativamente na regulamentação da prestação de serviços de vacinação pelos farmacêuticos.

Currículo Lattes disponível em <<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4751658U9>>.

LEONEL AUGUSTO MORAIS ALMEIDA

Gestor da assistência farmacêutica de Porto Alegre, implantou em farmácia comunitária um serviço premiado em 2015 pelo Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul (CRF-RS), voltado a pacientes com diabetes e hipertensão. A partir desse projeto, desenvolveu o *software* “Portal Farmacêutico – SOAP” utilizado por farmacêuticos em diferentes segmentos para o registro clínico de seus atendimentos. No Sistema Único de Saúde (SUS), implantou serviços farmacêuticos a pacientes com diabetes e asma em Porto Alegre/RS, além de compor a Comissão de Farmácia e Terapêutica do município. Consultor do Conselho Federal de Farmácia (CFF) na área clínica para a atualização de legislações ligadas aos serviços farmacêuticos, além de revisor e autor de publicações relacionadas ao Cuidado Farmacêutico. No Rio Grande do Sul, foi presidente da Comissão de Farmácia Clínica do CRF-RS, em 2016. Graduado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (2007), especialista em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ) e mestre em ciências farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Currículo Lattes disponível em <<http://lattes.cnpq.br/0932363169245591>>.

MARA PEREIRA GUERREIRO

Licenciada em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e doutorada pela Universidade de Manchester, Reino Unido, na área de *Drug Usage and Pharmacy Practice*. Pós-graduada em Direito da Farmácia e do Medicamento (Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra), completou também o programa de formação “StartUp Research” (Universidade Nova de Lisboa). Por mais de dez anos, foi diretora técnica de uma farmácia comunitária. Desempenhou funções diretivas em diversas instituições, nacionais e europeias, como a Associação Nacional das Farmácias, a European Society of Clinical Pharmacy e a Pharmaceutical Care Network Europe. Atualmente, é professora associada no Instituto Universitário Egas Moniz e prossegue investigação com financiamento público na área da saúde e educação digital. É membro da Comissão de Farmácia e Terapêutica da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo e consultora da Direção-Geral da Saúde para a vacinação. É cofundadora da 4Choice Health Consultancy.

Currículo CiênciaVitaie disponível em <<https://www.cienciavitae.pt/portal/0215-E33A-E740>>.

RENATA ALINE DE ANDRADE

Farmacêutica-bioquímica e mestre em Imunologia pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), doutora em Ciências da Saúde pela Fundação Oswaldo Cruz (CpqRR/FIOCRUZ), pós-doutorada em Atenção Farmacêutica pela Universidade de Granada, Espanha. Foi professora de diversas instituições privadas de ensino superior. Atualmente é professora de disciplinas do cuidado farmacêutico no Departamento de Farmácia, tutora da Residência Multiprofissional em Saúde do Idoso, professora de Doenças Emergentes e reemergentes do Mestrado Profissional Saúde, Sociedade e Ambiente na Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM). Organizadora do livro “Cuidado Farmacêutico na Residência Multiprofissional em Saúde do Idoso”. Consultora *ad hoc* na área de vacinas e coordenadora técnica do curso “Serviço de vacinação por farmacêuticos” do Conselho Federal de Farmácia (CFF).

Currículo Lattes disponível em <<http://lattes.cnpq.br/5619150887178334>>.

TARCÍSIO JOSÉ PALHANO

Farmacêutico-bioquímico pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) (1977). Professor-adjunto aposentado das disciplinas farmácia clínica, farmacologia aplicada, estágio supervisionado farmacêutico e deontologia e legislação farmacêutica, no curso de Farmácia, da mesma universidade (1978-2012). Especialista em Farmácia Clínica pela Universidad de Chile (1978), tendo realizado estágios em farmácias hospitalares de diversos hospitais da França (*Bichat, Gonesse, Argenteuil, Hôpital et Centre de Pharmacovigilance de la Pitié-Salpêtrière, École Nationale de la Santé Publique à Rennes*, além da *Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris*), entre 1981 e 1982. Implantou o primeiro Serviço de Farmácia Clínica e o primeiro Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM) do Brasil, no Hospital das Clínicas, atual Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL/UFRN), em Natal/RN (1979). Foi consultor de várias instituições de saúde do Brasil e integrante de muitas comissões nacionais, na área farmacêutica. Coautor de várias publicações do Ministério da Saúde (MS), da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e do Conselho Federal de Farmácia (CFF), sobre farmácia hospitalar e farmácia clínica. Revisor técnico e tradutor de importantes publicações do CFF. Prefaciador de vários livros. Tem experiência em diferentes áreas de atuação farmacêutica, com ênfase em farmácia clínica, reações adversas a medicamentos, aconselhamento ao paciente e farmácia hospitalar. Assessor da Presidência do Conselho Federal de Farmácia, desde 2004. Coordenador técnico-científico do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim)/CFF (2012-2020). Atual Presidente da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica (SBFC). Diretor de Educação da Associação Brasileira de Educação Farmacêutica (ABEF) (2016-2019). Atual diretor de Educação Suplente da ABEF. Representante do Brasil no Grupo Consultivo do Programa Internacional de Serviços da ACPE (*Accreditation Council for Pharmacy Education*) – Conselho de Acreditação para Educação Farmacêutica –, com sede em Chicago, Illinois/USA (2015-2018). Acadêmico Titular da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil/Academia Nacional de Farmácia (ACFB/ANF), desde 2016, ocupando a Cadeira nº 54. Recebeu 51 homenagens/prêmios/títulos honoríficos.

WALTER DA SILVA JORGE JOÃO

Farmacêutico-bioquímico pela Universidade Federal do Pará (UFPA) e mestre em Ciência dos Alimentos e Nutrição pelo *Instituto de Nutrición de Centro America y Panamá* (INCAP), Guatemala. Foi professor, por 23 anos, na universidade em que se graduou, onde foi, também, Chefe de Departamento e Diretor do Centro de Ciências da Saúde, entre outros cargos na área da pesquisa. É membro titular da Academia Nacional de Farmácia, vice-presidente da Associação dos Farmacêuticos dos Países de Língua Portuguesa (AFPLP) e presidente da Federação Pan-Americana de Farmácia (Fepafar). Presidiu o Conselho Regional de Farmácia do Estado do Pará (CRF-PA), foi vice-presidente do Conselho Federal de Farmácia (CFF) e membro das Comissões de Tomada de Contas e de Legislação e Regulamentação do CFF. Ocupa a Presidência do CFF pelo terceiro mandato. Liderou a aprovação de importantes resoluções para a classe farmacêutica, dentre elas, as que regulamentam as atribuições clínicas do farmacêutico, a prescrição farmacêutica e a que definiu os requisitos necessários à prestação do serviço de vacinação pelo farmacêutico. Criou o Fórum Nacional de Luta pela Valorização da Profissão Farmacêutica, e promoveu o maior movimento em defesa da categoria, mudando, assim, as faces do farmacêutico e da Farmácia, no Brasil, com a aprovação da Lei nº 13.021/14. Finalmente, em 2016, conduziu a proposta de atualização das Diretrizes Curriculares Nacionais para o curso de Graduação em Farmácia, buscando alinhar a formação do profissional às exigências do século XXI. Ainda, atuou pela inclusão dos códigos da Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE), reconhecendo o consultório farmacêutico, bem como trabalhou pela vinculação da CBO na tabela de procedimentos do SUS, legitimando as atividades clínicas do farmacêutico.



PARTE UM

Fundamentos gerais

CAPÍTULO 1

IMUNOLOGIA BÁSICA APLICADA ÀS VACINAS

Ana Cláudia Carvalho Gouveia
João Gonçalves

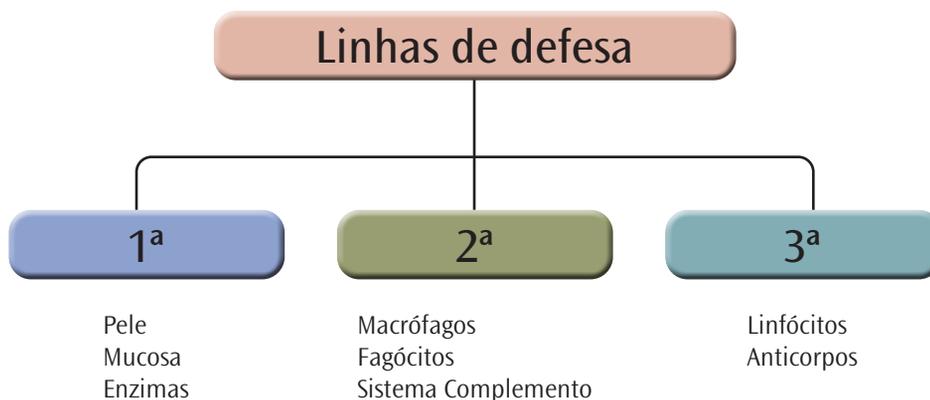
OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- ▶ Descrever, sucintamente, conceitos referentes ao sistema imunológico;
- ▶ Estabelecer diferença entre imunidade passiva e imunidade ativa;
- ▶ Explicar, de modo geral, a natureza dos antígenos, a função das células apresentadoras de antígenos e o respectivo desenvolvimento da resposta imune;
- ▶ Descrever resumidamente como se processa a captura de antígenos e a ativação dos linfócitos T e B;
- ▶ Descrever resumidamente os mecanismos efetores da resposta imunológica;
- ▶ Explicar a importância da memória imunológica;
- ▶ Introduzir conhecimentos básicos a respeito de vacina.

1.1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico faz o reconhecimento e a defesa do organismo quanto a agentes invasores potencialmente patogênicos, sendo formado por células, tecidos, órgãos e moléculas que interagem entre si. A imunidade do organismo a um agente microbiano se desenvolve em resposta a antígenos, que são moléculas capazes de ser reconhecidas pelo sistema imunológico. Os mecanismos de defesa do organismo podem ser basicamente divididos em três linhas que se complementam (Figura 1-1).

Figura 1-1. LINHAS DE DEFESA DO ORGANISMO.



Fonte: autoria própria.

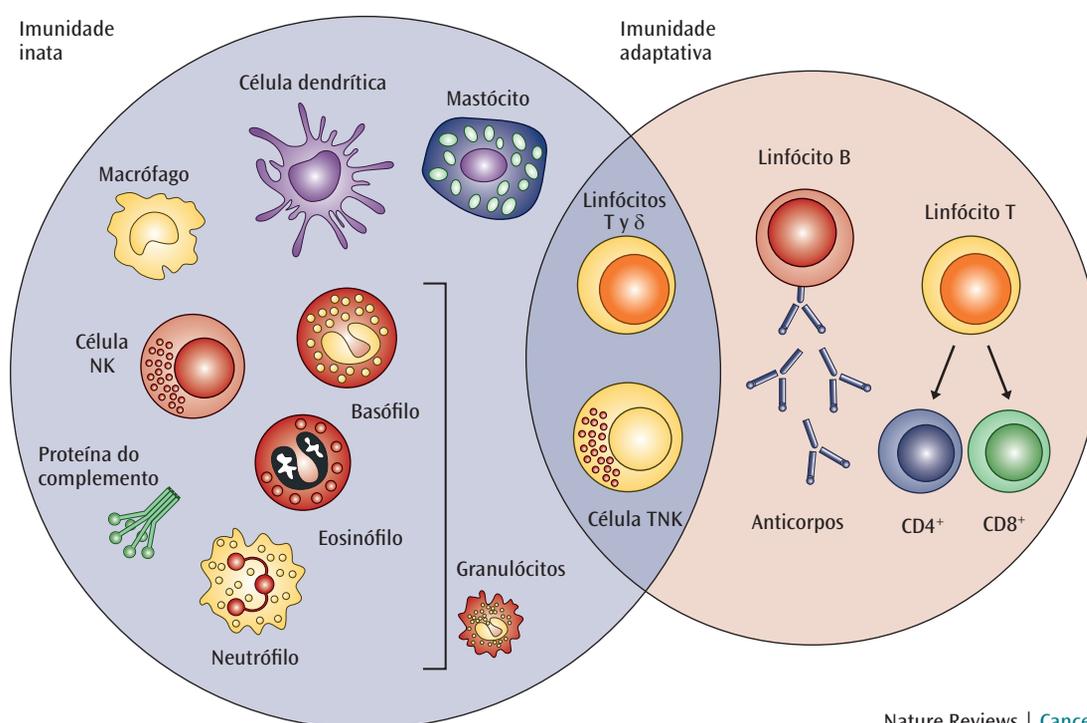
– Primeira linha de defesa

É responsável pelo bloqueio de mais de 85% dos agentes patogênicos, sendo composta por fatores mecânicos (ex. pele), químicos (ex.: lisozima, pH) e biológicos (ex.: flora intestinal).

– Segunda linha de defesa

Está compreendida pelo **sistema imune inato** e atua por meio de mecanismos de defesa celulares e bioquímicos, existentes desde o nascimento, e independem de exposição prévia do organismo ao agente patogênico (Figura 1-2). Trata-se de um mecanismo com baixa especificidade, capaz de reconhecer micro-organismos que expressam determinado padrão molecular, mas não estabelece diferença entre eles. Ocorre por componentes celulares (células dendríticas, macrófagos, mastócitos, granulócitos, células *natural killer* – NK) e humorais (ex.: sistema complemento).

Figura 1-2. SISTEMA IMUNE INATO E ADAPTATIVO.



Nature Reviews | [Cancer](#)

Fonte: adaptado de Dranoff (2004).

– Terceira linha de defesa

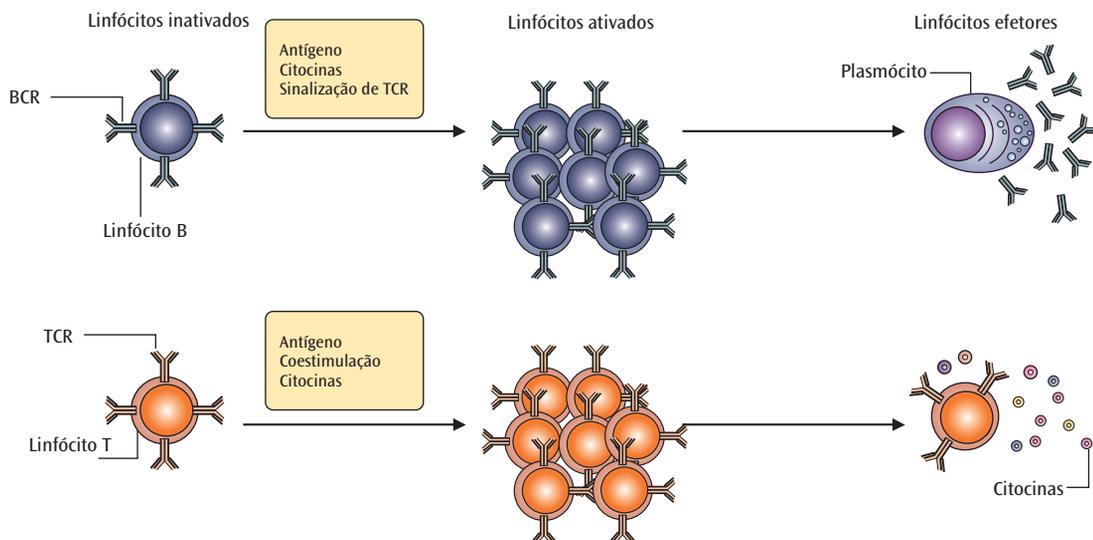
É composta pelo **sistema imune adaptativo** ou adquirido. Esse tipo de resposta se desenvolve após o contato com o antígeno, desencadeando uma série de eventos que induzem uma resposta imunológica específica para tal antígeno (Figura 1-2). Essa resposta ocorre pelos linfócitos T e B, podendo ser mediada por anticorpos (ou imunoglobulinas) específicos, produzidos pelos linfócitos B (denominada **imunidade humoral**) e/ou por meio de células, principalmente os linfócitos T, que reagirão especificamente com o antígeno (denominada **imunidade celular**).

A imunidade humoral é o principal mecanismo envolvido na eliminação de bactérias extracelulares. Essa proteção é mediada pelos linfócitos B, por meio da secreção de anticorpos, que

desempenham mecanismos efetores importantes, com o objetivo de inativar o antígeno, diretamente ou por intermédio de outras células do sistema imune. Os anticorpos são moléculas agrupadas em uma classe de substâncias denominadas imunoglobulinas (Ig), compostas por cadeias de polipeptídios com resíduos de carboidratos (glicoproteínas). Existem cinco classes de Ig com função de anticorpo: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. A IgM é a primeira Ig expressa na membrana do linfócito B durante o seu desenvolvimento, sendo o principal anticorpo da resposta primária aos antígenos. A IgG é a Ig mais abundante no soro e é o anticorpo mais importante da resposta imune secundária.

Os **antígenos** (como os presentes em vírus e bactérias) são substâncias solúveis, celulares ou particuladas, que podem induzir uma resposta imunológica, uma vez que sejam reconhecidos por receptores presentes na superfície de linfócitos T (**TCR – T cell receptor**) e/ou linfócitos B (**BCR – B cell receptor**) (Figura 1-3). No caso dos linfócitos B, esses receptores são as imunoglobulinas expressas em sua superfície. De acordo com a sua natureza química, os antígenos podem ser compostos por proteínas, glicoproteínas, carboidratos, lipídios e ácidos nucleicos.

Figura 1-3. ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS POR ANTÍGENOS VIA RECEPTORES BCR E TCR.



Nature Reviews | Immunology

Fonte: adaptado de Nutt, Fairfax e Kallies (2007).

A **imunogenicidade** é a capacidade do antígeno de induzir uma resposta imune específica (ativar linfócitos T e/ou B), enquanto a **antigenicidade** é a capacidade de reagir com os produtos específicos produzidos por essas células, no caso, os anticorpos produzidos pelos linfócitos B. As moléculas que possuem antigenicidade e, no entanto, não são imunogênicas, são chamadas **haptenos**. Para ativar o sistema imune, os haptenos precisam associar-se a moléculas complexas, geralmente proteínas, chamadas moléculas carreadoras.

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

Quadro 1-1. FATORES DETERMINANTES DA IMUNOGENICIDADE DE UM ANTÍGENO.

- As proteínas são mais imunogênicas do que lipídios e carboidratos.
- O tamanho e a complexidade de um antígeno: mais epítomos para a 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 forte resposta imune.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Fatores importantes para que uma molécula seja imunogênica, a saber:

- **ser estranha:** para ser reconhecida pelo sistema imune, uma molécula precisa ter características diferentes daquelas presentes no hospedeiro;
- **ter peso molecular elevado** (>10.000 daltons): precisa ter um tamanho suficiente que permita seu processamento pelas células fagocíticas e sua apresentação posterior aos linfócitos T;
- **ser administrada em doses adequadas, por vias eficientes;**
- **apresentar complexidade molecular:** determinadas características físico-químicas favorecem a imunogenicidade e a apresentação simultânea de diferentes determinantes antigênicos, propiciando assim uma resposta imune mais ampla.

Por suas características físico-químicas, as proteínas são as principais moléculas que apresentam tanto imunogenicidade, quanto antigenicidade. Algumas proteínas, como os antígenos de superfície do vírus da hepatite B, são facilmente reconhecidas pelo sistema imunológico. Outros produtos, como os polissacarídeos e os ácidos nucleicos, são menos eficazes como antígenos, levando a uma resposta imunológica menos expressiva e, conseqüentemente, a uma menor proteção.

Basicamente, a imunidade pode ser adquirida de três formas (Figura 1-4):

– **Ativa**

Ocorre pela estimulação do sistema imunológico, resultando em uma resposta específica, humoral e/ou celular, por meio de contato com um antígeno. Podem ser classificadas em dois tipos:

Imunidade ativa natural: o contato ocorre por infecção clínica ou subclínica.

Imunidade ativa artificial: o contato ocorre por meio de vacinas.

A imunidade ativa, normalmente, dura muitos anos, podendo persistir por uma vida inteira. A persistência de proteção ao longo dos anos é conhecida como **memória imunológica**, mediada por linfócitos T ou linfócitos B de memória. Essas células possuem vida longa e conferem proteção imediata em casos de reencontro com o antígeno que gerou a resposta imune inicial, resultando em resposta qualitativa e quantitativamente aumentada em comparação a essa resposta inicial.

– Passiva

Refere-se à imunização, por meio da transferência de anticorpos específicos de um indivíduo imunizado para outro não imunizado. Fornece uma proteção eficaz contra algumas infecções, porém essa proteção é temporária, reduzindo-se com o passar do tempo, uma vez que os anticorpos adquiridos irão degradar-se em um período de semanas a meses.

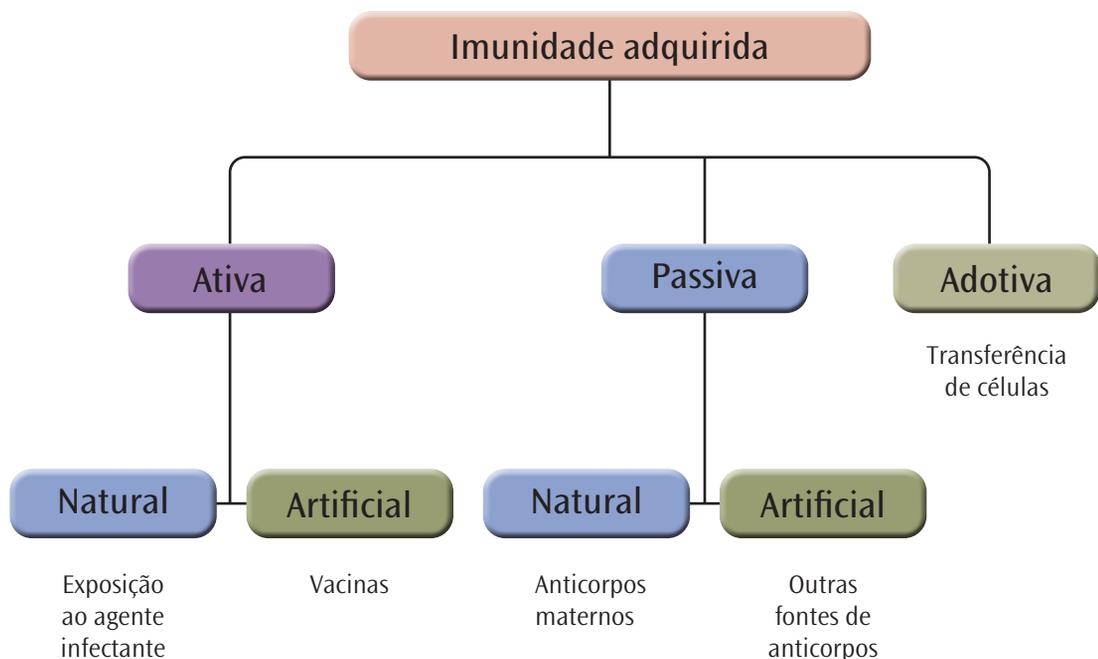
Imunidade passiva natural: passagem de IgG pela placenta ou pelo leite materno.

Imunidade passiva artificial: administração de anticorpos prontos (ex.: soro antitetânico).

– Adotiva

Refere-se à imunização do indivíduo por meio da transferência de células do sistema imune (transfusão sanguínea).

Figura 1-4. TIPOS DE IMUNIDADE ADQUIRIDA.



Fonte: autoria própria.

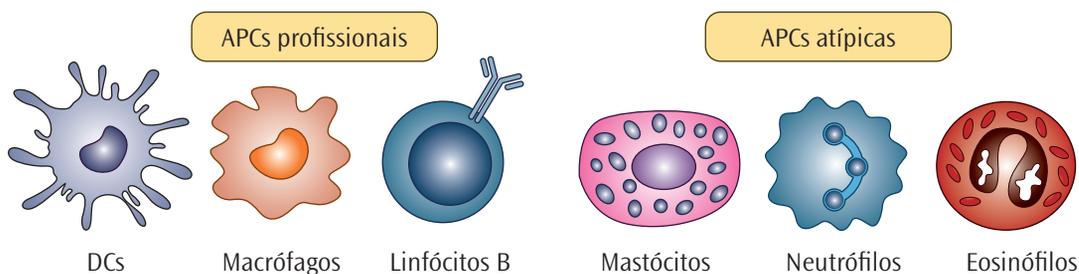
1.2 A RESPOSTA IMUNE

1.2.1 CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

As **células apresentadoras de antígenos** (APCs) são um grupo heterogêneo de células imunes que medeiam a resposta imune celular pelo reconhecimento, processamento e pela apresentação de antígenos aos linfócitos T. Nesse contexto, as **células dendríticas**, do inglês **dendritic cells (DCs)** são as mais especializadas na captura e na apresentação de antígenos para os **linfócitos T imaturos** (também chamados **linfócitos T *naïve***). As DCs imaturas migram do sangue para os tecidos e após o encontro com um agente patogênico amadurecem rapidamente, migrando para o tecido linfóide próximo, no qual encontram ambiente adequado para a apresentação de antígenos.

As DCs são as principais guardiãs do sistema imune, situando-se estrategicamente para efetuar a imunovigilância do organismo, estando presentes em todos os tecidos linfóides e não linfóides, principalmente naqueles que estão em contato direto com o meio ambiente, como pele, pulmão e trato gastrointestinal. Essas células são consideradas uma ponte entre a imunidade inata e a adaptativa, por serem atraídas e ativadas por elementos da resposta inata e direcionarem a ativação de linfócitos da imunidade adquirida, sendo fundamentais para o início e a coordenação da resposta imune adquirida. As DCs possuem uma maquinaria molecular completa para capturar, processar e apresentar peptídios antigênicos aos linfócitos T, sendo chamadas de APCs profissionais, junto de macrófagos e linfócitos B. Em algumas situações particulares, alguns granulócitos, como mastócitos, neutrófilos e eosinófilos também podem apresentar antígenos e ativar os linfócitos T *naïve* (Figura 1-5).

Figura 1-5. CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS.



Nature Reviews | Immunology

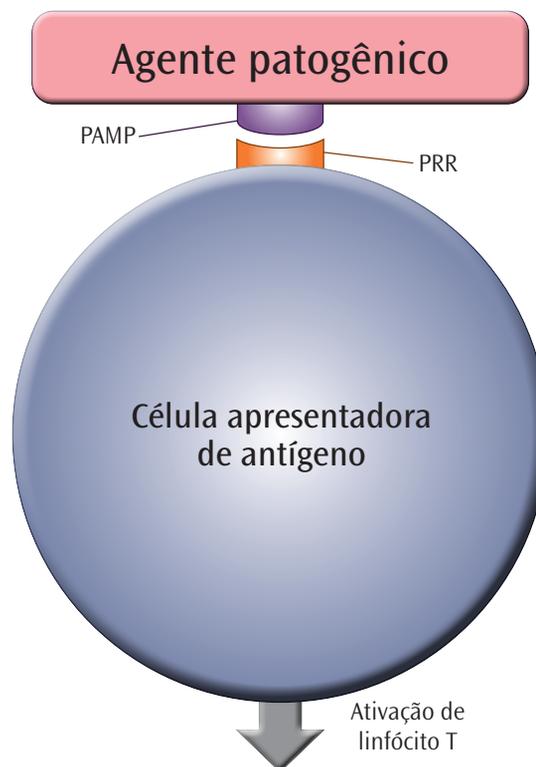
Fonte: adaptado de Kambayashi e Laufer (2014).

1.2.2 RECONHECIMENTO DE ANTÍGENOS

Assim que o organismo entra em contato com um antígeno, os mecanismos da imunidade inata são ativados por meio de estímulos específicos, considerados sinais de perigo pelo sis-

tema imune. Esses sinais são provenientes de estruturas moleculares presentes em todos os micro-organismos, porém ausentes em células da espécie humana. Moléculas como lipopolissacarídeos (LPS), resíduos de manose e ácidos teicoicos, comumente encontradas na superfície de micro-organismos, constituem os **padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs)**. Os PAMPs, do inglês *pathogen-associated molecular pattern*, são moléculas altamente conservadas nos agentes patogênicos, que ativam a resposta imune por sua interação com **receptores de reconhecimento de padrão (PRRs)**. Os PRRs são proteínas que fazem parte do sistema imune inato e ocorrem em diversos tipos celulares, especialmente nas APCs (Figura 1-6). Esses receptores podem ser expressos na superfície celular ou no interior das células. Esse mecanismo garante que um micro-organismo seja identificado por mais de um receptor, possibilitando o reconhecimento de aproximadamente 98% dos agentes patogênicos pelo sistema imune. Os antígenos das vacinas imitam esses sinais de perigo e provocam o mesmo processo de ativação imune de um micro-organismo patogênico.

Figura 1-6. RECONHECIMENTO DE AGENTE PATOGENICO VIA INTERAÇÃO ENTRE PAMP E PRR.



Fonte: autoria própria.

Entre os vários PRRs, os **receptores do tipo toll (TLRs)** são os mais bem caracterizados, destacando-se por seu papel fundamental no reconhecimento de agentes patogênicos via PAMPs e na indução da resposta imune. Até o momento, são conhecidos dez TLRs em seres humanos,

sendo que os TLR1, 2, 4, 5, 6 e 10 são especializados no reconhecimento de bactérias patogênicas e também de proteínas do envelope viral. Sua ampla distribuição em diversas células de diferentes tecidos sublinha sua importância tanto para a imunidade inata quanto para a adquirida. Desse modo, os TLRs são alvos terapêuticos que podem ser manipulados por agonistas e antagonistas. Atualmente, agonistas de alguns TLRs estão sendo desenvolvidos como adjuvantes de vacinas. Um exemplo é o monofosforil-lipídio A (MPL), que pode ser adjuvante em vacinas para a hepatite B. O MPL tem estrutura semelhante ao LPS e pode ativar DCs via TLR4. Nesse caso, foi demonstrado que uma proteção total pode ser alcançada após duas imunizações, em contraste com as três imunizações tradicionais com o adjuvante alumínio. Outro exemplo diz respeito às vacinas com HBsAg (antígeno de superfície da hepatite B), combinado a um oligodeoxinucleotídeo (ODN) sintético CpG (ODN-CpG), que é uma sequência curta de DNA com grande repetição da base citosina ligada à guanina, com um fosfodiéster na cadeia central, amplamente distribuído em micro-organismos, capaz de ativar a resposta imune via TLR9.

- ▶ **O reconhecimento de PAMPs pelos receptores do tipo *toll* (TLRs) induz respostas intracelulares que produzem citocinas inflamatórias, fatores quimiotáticos e interferons do tipo I, considerados cruciais para a defesa do organismo contra infecções virais.**

1.2.3 APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS E ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS T

O reconhecimento de antígenos de agentes patogênicos por células da imunidade inata dará início a uma série de eventos que induzirão à ativação de linfócitos T e B, dando origem à resposta imune adaptativa específica contra o agente patogênico. Predominantemente, esse reconhecimento será realizado pelas DCs presentes nos tecidos periféricos. Uma vez identificado, o antígeno é capturado, processado e apresentado pelas DCs, por intermédio de um complexo proteico chamado complexo principal de histocompatibilidade **MHC (Major Histocompatibility Complex)**. Os antígenos proteicos são apresentados por moléculas MHCs clássicas, de classes I e II, que estimulam linfócitos T CD8⁺ e CD4⁺, respectivamente. Após o contato com o antígeno, as DCs se tornam ativadas e migram para os órgãos linfoides secundários, como baço e linfonodos periféricos. As DCs retêm o antígeno nos órgãos linfoides por períodos extensos, o que pode contribuir para a memória imunológica.

Dentre os órgãos linfoides secundários, os linfonodos são o principal local onde os linfócitos T *naïve* estabelecem contato com as DCs ativadas. Esse contato celular permite o reconhecimento do antígeno processado por meio de interações entre o complexo peptídeo-MHC e o receptor de célula T (TCR), resultando no início da ativação do linfócito T. Além desse fato, o contato DC-linfócito T envolve outras interações entre ligantes e receptores.

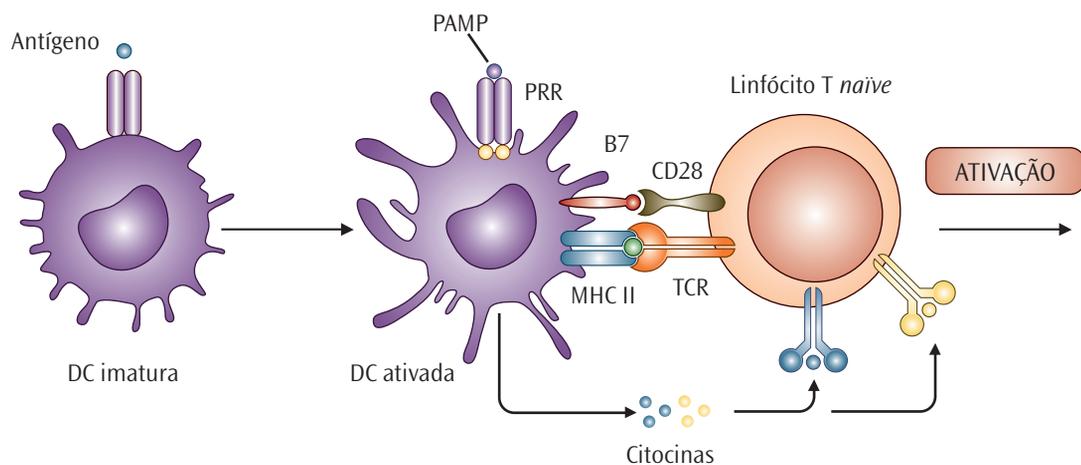
Resumidamente, o linfócito T necessita de três sinais distintos, provenientes dessas interações, para ser completamente ativado (Figura 1-7):

- sinal 1: apresentação do antígeno via complexo peptídeo-MHC/receptor de célula T;
- sinal 2: interação entre moléculas coestimulatórias (CD28) e seus ligantes (família B7);
- sinal 3: presença de citocinas pró-inflamatórias.

► **Citocinas são proteínas ou glicoproteínas extracelulares produzidas por células como monócitos, macrófagos, linfócitos ou outras células não linfoides. Estão envolvidas na emissão de sinais entre as células nas fases de ativação e efetora da imunidade, de modo a mediar e regular a resposta inflamatória e imunológica.**

O sinal coestimulador mais importante dos linfócitos T é a sinalização do seu receptor CD28 por sua ligação com moléculas da família B7 (CD80 e CD86), existentes na superfície de DCs ativadas.

Figura 1-7. INTERAÇÕES ENTRE ANTÍGENO, CÉLULA DENDRÍTICA E LINFÓCITO T.



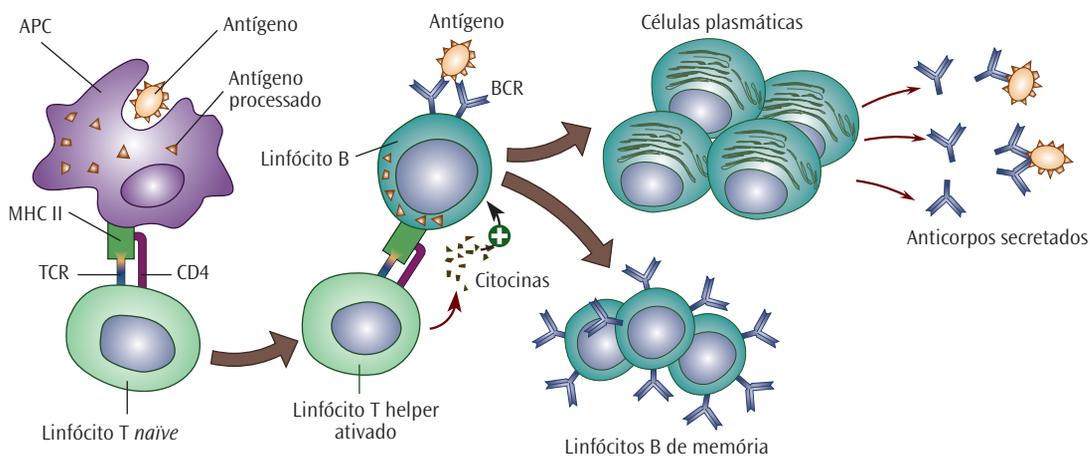
Fonte: adaptado de Mills (2011).

1.2.4 APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS E ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS B

O desenvolvimento da resposta imune humoral a um antígeno se inicia com o seu reconhecimento pelo receptor de linfócito B (BCR). O antígeno é incorporado, processado e apresentado na superfície do linfócito B, na forma de peptídeo ligado à molécula MHC de classe II. Quando o linfócito T *helper* ativado, específico, reconhece e se liga ao complexo peptídeo-MHCII na

superfície do linfócito B, libera sinais que irão ativar o linfócito B, induzindo sua diferenciação e proliferação em célula plasmática secretora de anticorpos (Figura 1-8). Essa resposta dependente do linfócito T é chamada de **timo-dependente (TD)**. Porém, alguns antígenos, como os lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos, podem ativar diretamente os linfócitos B, sendo essa resposta chamada de **timo-independente (TI)**.

Figura 1-8. ATIVAÇÃO DE LINFÓCITO B DEPENDENTE DE LINFÓCITO T.



Fonte: adaptado de Wolfert e Boons (2013).

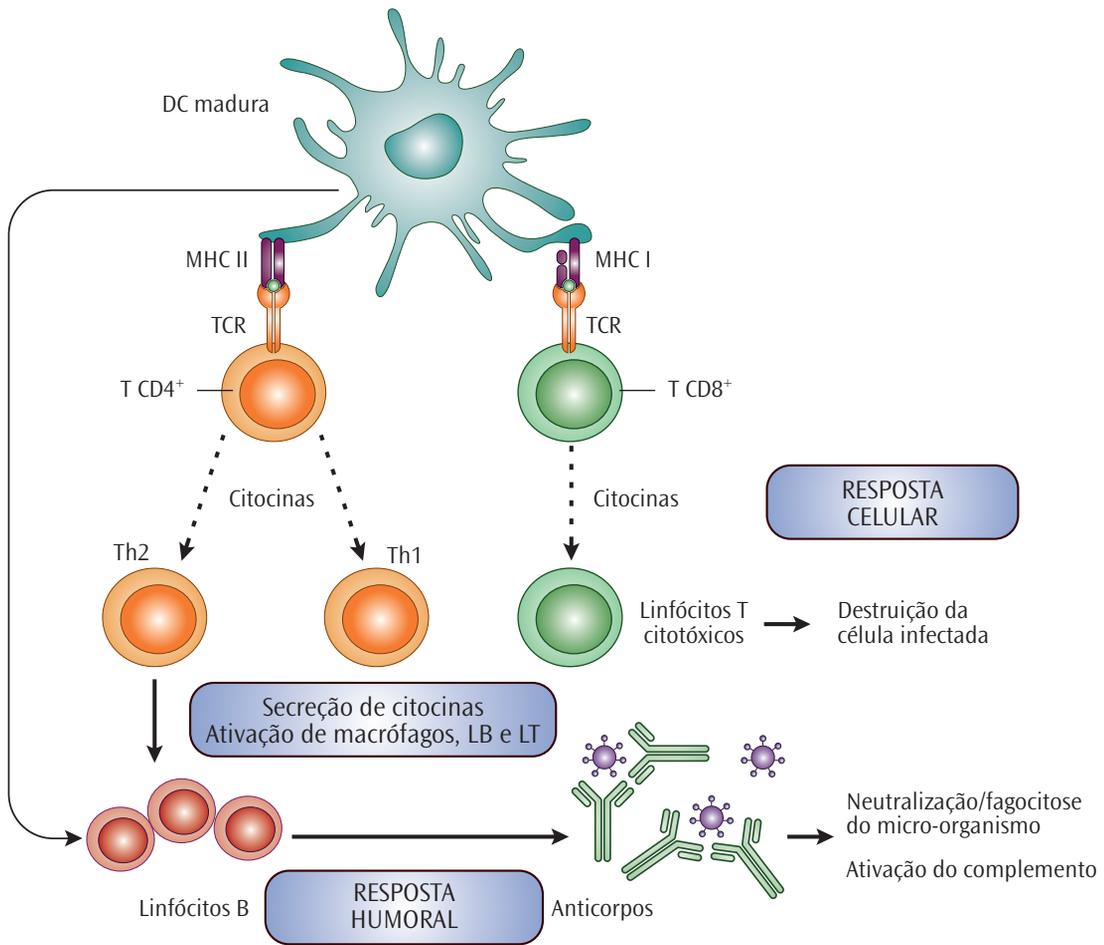
1.2.5 MECANISMOS EFETORES DA RESPOSTA IMUNE

Uma vez ativados nos órgãos linfoides secundários, os linfócitos T *naive* se diferenciam em **linfócitos T efetores**, que migram para o local da infecção para eliminar o agente patogênico. Em função da natureza do agente e do modo como seus antígenos são processados e apresentados, a resposta imune adaptativa pode seguir diferentes caminhos, levando à proliferação de linfócitos T CD4⁺ ou CD8⁺ (**resposta celular**) e à secreção de anticorpos por linfócitos B (**resposta humoral**), originando um verdadeiro exército de células capazes de combater o invasor específico (Figura 1-9).

A imunidade mediada por células (resposta celular) resulta de uma rede de interações que levam à destruição de micro-organismos, que sobrevivem dentro de fagócitos ou de outras células. Os antígenos de agentes patogênicos processados e apresentados via MHC de classe I são apresentados a linfócitos T CD8⁺, que são ativados e eliminam diretamente a célula infectada. Já os antígenos de agentes patogênicos processados e apresentados via MHC de classe II são apresentados a linfócitos T CD4⁺, que se diferenciam principalmente em dois tipos: **linfócitos T helper 1 (Th1)**, que ativam células mononucleares (macrófagos e linfócitos), estimulando-os a produzirem substâncias bactericidas, e **linfócitos Th2**, que induzem a proliferação e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de anticorpos específicos.

Os linfócitos T CD8⁺ ativados se diferenciam em **linfócitos T citotóxicos (CTL)**, que destroem as células infectadas por lise direta, via secreção de enzimas (perforinas e granzimas), ou também pela indução de apoptose (morte celular programada) da célula infectada. Além da lise direta, os CTL produzem interferon- γ , que estimula a atividade fagocitária de macrófagos e inibe diretamente a replicação de vírus.

Figura 1-9. MECANISMOS EFETORES DAS RESPOSTAS IMUNES HUMORAL E CELULAR.



Nature Reviews | Microbiology

Fonte: adaptado de Lambotin *et al.* (2010).

A resposta imune humoral leva à destruição dos micro-organismos extracelulares e seus produtos (exemplo: toxinas), além de impedir a disseminação de infecções intracelulares, pela neutralização desses agentes. Os anticorpos agem também facilitando o reconhecimento de micro-organismos por fagócitos, permitindo que eles sejam fagocitados e processados. Adicionalmente, podem ativar o sistema complemento, recrutando células inflamatórias para o local da infecção e lisando certos micro-organismos por meio da formação de poros em suas membranas.

1.2.6 MEMÓRIA IMUNOLÓGICA

A característica mais importante da imunidade adquirida é a expansão clonal, com o desenvolvimento de uma resposta imunológica de memória, específica para o antígeno. A memória imunológica depende de células do sistema imune adquirido (linfócitos T e B), do tipo de doença, do estado imune e da idade do indivíduo. Em geral, uma infecção natural pode levar a uma imunidade que dura a vida inteira. Os linfócitos de memória podem ser detectados até aos 75 anos de idade.

No fim da resposta imune, a maioria dos linfócitos T e B sofre apoptose e desaparece da circulação, após a eliminação do micro-organismo patogênico. Apenas uma pequena população de linfócitos permanece em circulação e continua a produzir citocinas, sendo estes os linfócitos T de memória. Outra população de linfócitos continua a produção de anticorpos, sendo estes os linfócitos B de memória. Isso permite que, diante de uma reinfecção com um antígeno semelhante ou uma vacina com o mesmo tipo de antígeno, haja rápida resposta de defesa. Essas células têm grande longevidade e mantêm a capacidade de migrar pelos tecidos periféricos, além de apresentar grande capacidade de proliferação.

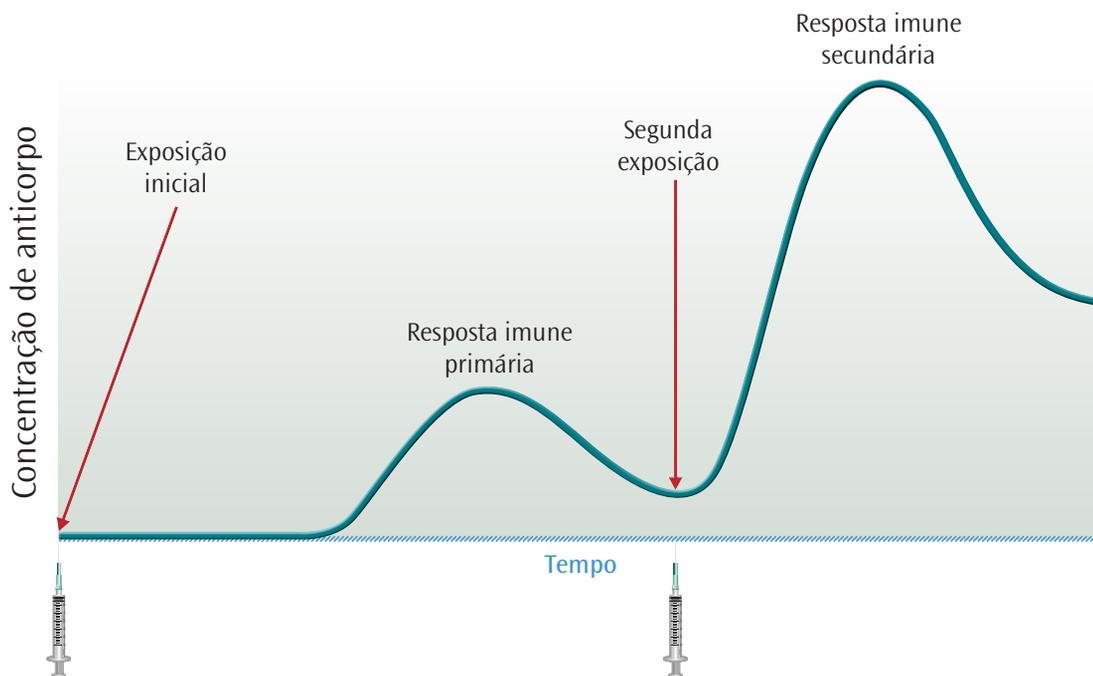
- ▶ **O sistema imune é capaz de gerar uma resposta de memória tanto de células B, quanto de células T, muito específicas contra um antígeno particular.**
- ▶ **A memória imunológica permite o desenvolvimento de uma resposta imune muito mais rápida e intensa contra o antígeno que a desencadeou, o que a difere do tipo de resposta ocorrida durante a exposição primária ao antígeno.**

1.3 RESPOSTA IMUNE PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

A **resposta imune primária** (ou inespecífica) se desenvolve logo após o primeiro contato com o antígeno, por meio de vacina ou infecção natural. Nessa fase, o indivíduo ainda não tem memória imunológica e há um período inicial de latência, caracterizado pela ausência de anticorpos específicos circulantes. Essa resposta dura entre 1 a 14 dias, quando se inicia a produção de IgM, que pode ser detectada no soro nos primeiros dias após o início dos sinais/sintomas, alcançando seu pico de concentração em torno de 7 a 10 dias. Esse é o tempo em que os linfócitos encontram o antígeno, passam por um período de divisão e diferenciação, e iniciam a produção e secreção de IgM. Em aproximadamente 28 dias, os títulos de anticorpos se elevam rapidamente, alcançando um platô, e logo a seguir declinam para níveis não detectáveis durante os próximos meses (Figura 1-10). Desse modo, na maioria das vezes, a presença de IgM sérica específica para determinado agente patogênico indica uma infecção atual ou recente.

A **resposta imune secundária** (ou específica) ocorre a partir de um novo contato com o antígeno, seja por reinfeção ou nova vacina. Esse tipo de resposta é caracterizado pela ausência do período de latência, sendo mais rápida e eficiente que a resposta primária. O reencontro com o antígeno ativa a subpopulação de linfócitos T e B de memória, induzidos previamente na resposta imune primária, o que resulta na produção e secreção rápida e mais elevada de anticorpos específicos, representados principalmente pelo isotipo IgG, que promove proteção por período prolongado.

Figura 1-10. RESPOSTAS IMUNES PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA.



Fonte: adaptado de Rice University (©1999-2021).

1.4 VACINAS

A estimulação do sistema imune, pela administração de vacinas, tem levado à erradicação de muitas doenças associadas a elevados índices de mortalidade e morbidade. As vacinas interagem com o sistema imune, induzindo uma resposta imune adquirida frequentemente semelhante à infecção natural, porém sem causar no hospedeiro a doença e suas possíveis complicações. A administração de uma vacina na sua máxima atividade pode induzir uma resposta imune completa, ou seja, a ativação de componentes da imunidade inata e da imunidade adquirida. O propósito principal de uma vacina é a indução de uma resposta imune de memória duradoura. A maioria das vacinas existentes confere essa proteção por anticorpos neutralizantes, que são suficientes para proteger contra muitos agentes patogênicos, incluindo muitos

micro-organismos extracelulares e vírus. Esses anticorpos neutralizantes atuam tanto combatendo o agente patogênico, quanto toxinas liberadas por ele, pelo reconhecimento de estruturas altamente conservadas, sujeitas à inativação pelos anticorpos. Nesse grupo, destacam-se vacinas acelulares que empregam toxoides (toxinas purificadas e inativadas por tratamento químico), proteínas e polissacarídeos purificados, como as vacinas antitetânica, antidiftérica, hepatite B, e as vacinas voltadas para o controle da meningite meningocócica e da pneumonia.

A resposta imune à vacinação pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a natureza e dose do antígeno, que pode ser proveniente de micro-organismos vivos atenuados ou inativados. Os micro-organismos inativados, embora não sejam capazes de causar a doença, possuem alguns de seus antígenos preservados. Já os micro-organismos atenuados, passaram por processos que levaram a mutações suficientes para não causar mais a doença, mas ainda possuem antígenos específicos do agente patogênico original. Geralmente, as respostas imunológicas mais eficazes são produzidas contra um antígeno vivo. As vacinas atenuadas, geralmente, produzem imunidade prolongada com uma única dose (com exceção das vacinas de poliomielite e rotavírus). As vacinas inativadas requerem múltiplas doses para produzir imunidade, requerendo muitas vezes uma dose de reforço para a sua manutenção. Fatores genéticos e nutricionais também podem afetar a resposta, bem como a presença de anticorpos maternos, a via de administração, a idade e a presença ou não de um adjuvante. Os **adjuvantes** (ex.: sais de alumínio, BCG e endotoxina bacteriana) são substâncias que podem aumentar a resposta a um antígeno, quando administradas juntos com ele.

- ▶ **Vacinas são preparações contendo micro-organismos vivos atenuados, mortos ou contendo suas frações, que têm propriedades antigênicas. Permitem a prevenção, o controle e a eliminação de doenças imunopreveníveis.**
- ▶ **A resposta imunológica a uma vacina caracteriza-se não apenas pela quantidade de anticorpos produzidos, mas também pela qualidade do anticorpo.**
- ▶ **A eficácia de uma vacina depende de diversos fatores, incluindo características da resposta imune do indivíduo.**

1.4.1 VACINAS GÊNICAS

Apesar do grande avanço alcançado no desenvolvimento de vacinas, a proteção contra determinados agentes patogênicos ainda é desafio para os pesquisadores, uma vez que a resposta imune humoral sozinha não protege contra determinadas doenças, incluindo tuberculose, malária e AIDS. A eliminação desses agentes patogênicos requer outros mecanismos efetores de defesa não induzidos por vacinas tradicionais, sendo fundamental a indução de uma resposta imune celular eficiente e duradoura, com o envolvimento principalmente de linfócitos T

citotóxicos. Nesse sentido, a vacina gênica, também chamada vacina de ácido nucleico, apresenta-se como eficiente tecnologia empregada nos últimos anos no desenvolvimento de vacinas. Ao contrário de vacinas convencionais, que utilizam uma proteína ou um vírus completo inativado, as vacinas de ácido nucleico empregam sequências gênicas de DNA ou RNA, que codificam antígenos potencialmente imunogênicos do patógeno. Uma vez administrada, ocorre a inserção de material genético nas células residentes no local da aplicação, incluindo as células apresentadoras de antígenos, que passam a produzir proteínas que representem antígenos relevantes para estimular o desenvolvimento de uma resposta imune protetora, com indução de linfócitos T citotóxicos, capazes de reconhecer e destruir células que expressem na sua superfície fragmentos de antígenos derivados de agentes patogênicos virais, bacterianos ou parasitários, que se multiplicam em seu interior. Importante destacar que o material genético presente na vacina não contém outra informação além da porção antigênica do patógeno de interesse. Esse material não penetra no núcleo das células e não causa nenhuma alteração em seu genoma. Como não utilizam o vírus, essas vacinas apresentam elevada segurança e podem ser administradas a pacientes com imunidade baixa. Além de ter finalidade preventiva, de forma semelhante às vacinas clássicas, essas vacinas têm aplicação de cura, levando o sistema imune a atacar os agentes agressores já instalados no organismo, tendo sido empregadas também contra doenças autoimunes, câncer e alergias.

Embora as vacinas de DNA sejam consideradas plataformas novas de imunização, seu desenvolvimento teve início na década de 1990, com a descoberta de que vetores de DNA induzem resposta imune celular e humoral *in vivo*. Desde então, inúmeras pesquisas vêm contribuindo para o entendimento dos fundamentos biológicos envolvidos nessa plataforma. Os resultados preliminares indicaram a necessidade de se desenvolver estratégias mais eficientes para melhorar a resposta imune gerada, uma vez que estudos clínicos demonstraram baixa imunogenicidade dessas vacinas quando comparada à resposta obtida por meio de modelos experimentais em camundongos. Um dos problemas estaria relacionado à baixa eficiência de transfecção de células hospedeiras em humanos. Dessa forma, várias estratégias têm sido testadas, com o intuito de potencializar a resposta induzida pelas vacinas gênicas, incluindo os diferentes métodos de inoculação ou “entrega” (*delivery*) das vacinas. Além disso, a coadministração de plasmídios que codificam citocinas, a adição de sequências imunoestimuladoras e adjuvantes, e a combinação dessas vacinas com outro tipo de plataforma vacinal em sistemas de dose e reforço (*prime-boost*) podem gerar respostas imunes mais eficientes. Esse último procedimento tem apresentado resultados promissores com o aumento do número de linfócitos T CD8⁺ com maior capacidade lítica, e linfócitos B produtores de anticorpos eficazes em reconhecer antígenos específicos.

As vacinas gênicas apresentam diversas vantagens quando comparadas às plataformas vacinais clássicas. A produção desse tipo de vacinas envolve processos simples e mais acessíveis, uma vez que utiliza apenas o código genético do patógeno, o que favorece respostas rápidas a grandes surtos e epidemias. Essas vacinas também são facilmente adaptadas, uma vez que a sequência do ácido nucleico sintético pode ser facilmente alterada. Essas características, associadas aos resultados de pesquisas desenvolvidas a partir das epidemias anteriores de outros

coronavírus (CoV) relacionados à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), o SARS-CoV (2002) e o MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome*, 2012), possibilitaram o rápido desenvolvimento das vacinas de RNA para o combate ao SARS-CoV-2.

1.4.2 DOSES DE REFORÇO

A maior parte das vacinas, principalmente as inativadas, requer a administração periódica de doses de reforço, para a obtenção de resposta imunológica adequada. Esse procedimento se faz necessário principalmente em vacinas dirigidas a agentes patogênicos intracelulares, e em vacinas em que a resposta ao imunógeno se assemelha menos à infecção natural, cujos anticorpos produzidos diminuem ao longo do tempo. O protocolo do tipo dose de reforço aumenta a eficiência na geração de linfócitos B responsáveis pela produção rápida de anticorpos específicos, além da indução de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ de memória.

1.4.3 IMUNOSSENECÊNCIA, NUTRIÇÃO E VACINAS

A eficácia reduzida das vacinas nos idosos (>65 anos) é geralmente atribuída à imunossenescência, quando ocorre redução da capacidade de resposta a novos antígenos, decorrente de diversos fatores que afetam os sistemas imunes inato e adquirido, incluindo a produção ineficaz de citocinas pró-inflamatórias, a perda do repertório dos TCR, a redução no número de linfócitos B e a expressão reduzida de moléculas coestimulatórias pelos linfócitos T. Consequentemente, os adultos mais velhos são mais suscetíveis a doenças infecciosas. Esses fatores também influem na eficácia de vacinas nos idosos. Dessa forma, o desenvolvimento de vacinas dirigidas a esse público deve levar em consideração os fatores descritos acima, analisando-se a necessidade de aumentar a dose do antígeno, do uso de novos adjuvantes, da administração em intervalos encurtados e de mudança na via de administração. As melhores estratégias para vacinas de idosos devem incluir vacinas conjugadas com antígenos multivalentes, administradas antes da idade avançada, para estimular uma memória imunológica muito intensa. Um regime *prime-boost* com vacinações repetidas de reforço na idade adulta é excelente alternativa. A educação do sistema imune em idade precoce é base sólida para um reconhecimento imunológico na idade avançada.

Outro fator a se considerar, quando se programa um esquema de vacinas, é o estado de nutrição do público-alvo, uma vez que há também inter-relação de desnutrição, senescência prematura dos linfócitos T e propensão a infecções. A desnutrição é razão importante para a perda de eficácia das vacinas orais em países pobres, onde a fome crônica modula o sistema imune, principalmente por meio da diminuição de atividade dos linfócitos T. Quando ela ocorre no início da vida, causa repercussão significativa no timo, pela privação de nutrientes indispensáveis para o desenvolvimento do sistema imunológico, causando efeitos irreversíveis de longo prazo no desenvolvimento dos linfócitos T e, consequentemente, do sistema imune.

REFERÊNCIAS

- DRANOFF, G. Cytokines in câncer pathogenesis and câncer therapy. *Nature reviews. Cancer*, London, v. 4, n. 1, p. 11-22, 2004.
- KAMBAYASHI, T.; LAUFER, T. M. Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nature reviews. Immunology*, London, v. 14, n. 11, p. 719-730, 2014.
- LAMBOTIN, M. *et al.* A look behind closed doors: interaction of persistent viruses with dendritic cells. *Nature reviews. Microbiology*, London, v. 8, n. 5, p. 350-360, 2010.
- MILLS, K. TLR-dependent T cell activation in autoimmunity. *Nature Reviews. Immunology*, London, v. 11, n. 11, p. 807–822, 2011.
- NUTT, S. L.; FAIRFAX, K. A.; KALLIES, A. BLIMP1 guides the fate of effector B and T cells. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 7, n. 12, p. 923-927, 2007.
- PLÁCIDO, G. M.; GUERREIRO, M. P. (coord.). *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos: uma abordagem prática*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2015. 260 p. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmacuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf>. Acesso em: 13/05/2020.
- RICE UNIVERSITY. OpenStax. *Biology*. ©1999-2021. Disponível em: <<http://cnx.org/contents/185cbf87-c72e-48f5-b51e-f14f21b5eabd@10.8>>. Acesso em: 26 de fevereiro de 2021.
- WOLFERT, M. A.; BOONS, G. J. Adaptive immune activation: glycosylation does matter. *Nature chemical biology*, New York, v. 9, n. 12, p. 776-784, 2013.

Bibliografia adicional

- ABI ABDALLAH, D. S. *et al.* Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation. *International immunology*, Oxford, v. 23, p. 317-326, 2011.
- ACUTO, O.; MICHEL, F. CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 3, p. 939-951, 2003.
- AFSHAR, M.; GALLO, R. L. Innate immune defense system of the skin. *Veterinary dermatology*, Oxford, v. 24, n. 1, p. 32-38.e8-9, 2013.
- ANDERSEN, M. H. *et al.* Cytotoxic T cells. *The Journal of investigative dermatology*, Baltimore, v. 126, n. 1, p. 32-41, 2006.
- ASHTON-RICKARDT, P. G. The granule pathway of programmed cell death. *Critical reviews in immunology*, New York, v.25, n. 3, p. 161-182, 2005.
- BATISTA, F. D.; HARWOOD, N. E. The who, how and where of antigen presentation to B cells. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 9, p. 15-27, 2009.
- BENJAMIN, D. C. *et al.* The antigenic structure of proteins: a reappraisal. *Annual review of immunology*, Palo Alto, v. 2, p. 67-101, 1984.
- BERNASCONI, N. L.; TRAGGIAI, E.; LANZAVECCHIA, A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science*, Washington, v. 298, n. 5601, p. 2199-2202, 2002.

- BLINK, E. J. *et al.* Early appearance of germinal center-derived memory B cells and plasma cells in blood after primary immunization. *The Journal of experimental medicine*, New York, v. 201, n. 4, p. 545-554, 2005.
- BOUSSO, P. T-cell activation by dendritic cells in the lymph node: lessons from the movies. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 8, n. 9, p. 675-684, 2008.
- BRYNJOLFSSON, S. F. *et al.* Hyporesponsiveness following booster immunization with bacterial polysaccharides is caused by apoptosis of memory B cells. *The Journal of infectious diseases*, Oxford, v. 205, n. 3, p. 422-430, 2012.
- CHEN, L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 4, n. 5, p. 336-347, 2004.
- CHEN, W. H. *et al.* Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends in immunology*, Oxford, v. 30, n. 7, p. 351-359, 2009.
- CICIN-SAIN, L. *et al.* Loss of naïve T cells and repertoire constriction predict poor response to vaccination in old primates. *The Journal of immunology: official journal of the American Association of Immunologists*, Bethesda, v. 184, n. 12, p. 6739-6745, 2010.
- CLARK, M. R. IgG effector mechanisms. *Chemical immunology*, Basel, v. 65, p. 88-110, 1997.
- COFFMAN, R. L.; SHER, A.; SEDER, R. A. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*, Cambridge, v. 33, n. 4, p. 492-503, 2010.
- DAVIES, D.R.; COHEN, G. H. Interactions of protein antigens with antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 93, n. 1, p. 7-12, 1996.
- DE SAINT-VIS, B. *et al.* The cytokine profile expressed by human dendritic cells is dependent on cell subtype and mode of activation. *The Journal of immunology: official journal of the American Association of Immunologists*, Bethesda, v. 160, n. 4, p. 1666-1676, 1998.
- DELVES, P. J.; ROITT, I. M. The immune system. First of two parts. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 343, n. 1, p. 37-49, 2000.
- _____; _____. The immune system. Second of two parts. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 343, n. 2, p. 108-117, 2000.
- DJUKIC, M. *et al.* Vitamin D deficiency reduces the immune response, phagocytosis rate, and intracellular killing rate of microglial cells. *Infection and immunity*, Washington, v. 82, n. 6, p. 2585-2594, 2014.
- GERMAIN, R. N. MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. *Cell*, Cambridge, v. 76, n. 2, p. 287-299, 1994.
- GRODELAND, G.; FOSSUM, E.; BOGEN, B. Polarizing T and B Cell Responses by APC-Targeted Subunit Vaccines. *Frontiers in immunology*, Lausanne, v. 6, p. 367, 2015.
- HACKER, G.; REDECKE, V.; HACKER, H. Activation of the immune system by bacterial CpG-DNA. *Immunology*, Oxford, v. 105, n. 3, p. 245-251, 2002.
- HEATH, W. R.; CARBONE, F. R. The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nature immunology*, New York, v. 14, n. 10, p. 978-985, 2013.
- HERTZOG, P. J. *et al.* Sculpting the immune response to infection. *Nature immunology*, New York, v. 12, n. 7, p. 579-582, 2011.
- ITANO, A. A.; JENKINS, M. K. Antigen presentation to naïve CD4 T cells in the lymph node. *Nature immunology*, New York, v. 4, n. 8, p. 733-739, 2003.

- JANEWAY JR., C. A.; MEDZHITOV, R. Innate immune recognition. *Annual review of immunology*, Palo Alto, v. 20, p. 197-216, 2002.
- KAMPHORST, A. O.; AHMED, R. CD4 T-cell immunotherapy for chronic viral infections and cancer. *Immunotherapy*, London, v. 5, n. 9, p. 975-987, 2013.
- KOLLMANN, T. R. *et al.* Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity*, Cambridge, v. 37, n. 5, p. 771-783, 2012.
- KUTZLER, M. A.; WEINER, D. B. DNA vaccines: ready for prime time? *Nature reviews. Genetics*, London, v. 9, n. 10, p. 776-788, 2008.
- LAMBERT, L. *et al.* DNA Vaccines Encoding Antigen Targeted to MHC Class II Induce Influenza-Specific CD8(+) T Cell Responses, Enabling Faster Resolution of Influenza Disease. *Frontiers in immunology*, Lausanne, v. 7, p. 321, 2016.
- LEROUX-ROELS, G. *et al.* Vaccine Adjuvant Systems containing monophosphoryl lipid A and QS-21 induce strong humoral and cellular immune responses against hepatitis B surface antigen which persist for at least 4 years after vaccination. *Vaccine*, Amsterdam, v. 33, n. 8, p. 1084-1091, 2015.
- LI, L.; PETROVSKY, N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert review of vaccines*, Abingdon, v. 15, n. 3, p. 313-329, 2016.
- LI, L.; SAADE, F.; PETROVSKY, N. The future of human DNA vaccines. *Journal of biotechnology*, Amsterdam, v. 162, n. 2-3, p. 171-182, 2012.
- MCDONNELL, W. M.; ASKARI, F. K. DNA vaccines. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 334, p. 42-45, 1996.
- MEDZHITOV, R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 1, p. 135-145, 2001.
- _____; JANEWAY JR., C. Innate immunity. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 343, n. 5, p. 338-344, 2000.
- MERAD, M.; GINHOUX, F.; COLLIN, M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 8, n. 12, p. 935-947, 2008.
- MINTON, K. HIV: A recipe for inducing broadly neutralizing antibodies. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 16, n. 9, p. 533, 2016.
- MOORE, S. E. *et al.* Impact of nutritional status on antibody responses to different vaccines in undernourished Gambian children. *Acta paediatrica*, Oslo, v. 92, n. 2, p. 170-176, 2003.
- MORA, J. R.; IWATA, M.; VON ANDRIAN, U. H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 8, n. 8, p. 685-698, 2008.
- PLOTKIN, S. A. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, Oxford, v. 47, n. 3, p. 401-409, 2008.
- _____. Vaccines: past, present and future. *Nature medicine*, New York, v. 11, n. 4 Suppl., p. S5-11, 2005.
- PULENDRAN, B.; AHMED, R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nature immunology*, New York, v. 12, n. 6, p. 509-517, 2011.
- REISER, H.; STADECKER, M. J. Costimulatory B7 molecules in the pathogenesis of infectious and autoimmune diseases. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 335, n. 18, p. 1369-1377, 1996.
- RICE, J.; OTTENSMEIER, C. H.; STEVENSON, F. K. DNA vaccines: precision tools for activating effective immunity against cancer. *Nature reviews. Cancer*, London, v. 8, n. 2, p. 108-120, 2008.

- RUPRECHT, C. R.; LANZAVECCHIA, A. Toll-like receptor stimulation as a third signal required for activation of human naïve B cells. *European journal of immunology*, Weinheim, v. 36, n. 4, p. 810-816, 2006.
- SCHAUBER, J.; GALLO, R. L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St Louis, v. 124, p. R13-18, 2009.
- SCHUBERT, C. Boosting our best shot. *Nature medicine*, New York, v. 15, p. 984-988, 2009.
- SERCARZ, E. E.; MAVERAKIS, E. MHC-guided processing: binding of large antigen fragments. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 3, n. 8, p. 621-629, 2003.
- SIEGRIST, C. A.; ASPINALL, R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 9, n. 3, p. 185-194, 2009.
- SMITH, K. G. *et al.* The extent of affinity maturation differs between the memory and antibody-forming cell compartments in the primary immune response. *The EMBO journal*, Eynsham, v. 16, n. 11, p. 2996-3006, 1997.
- SORUP, S. *et al.* Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for non targeted infections. *Jama*, Chicago, v. 311, n. 8, p. 826-835, 2014.
- STEPHENS, D. S. Vaccines for the unvaccinated: protecting the herd. *The Journal of infectious diseases*, Oxford, v. 197, n. 5, p. 643-645, 2008.
- STEPHENSON, C. B. Vitamin A, infection, and immune function. *Annual review of nutrition*, Palo Alto, v. 21, p. 167-192, 2001.
- SZURGOT, I. *et al.* DNA-launched RNA replicon vaccines induce potent anti-SARS-CoV-2 immune responses in mice. *Scientific reports*, London, v.11, n. 1, p. 3125, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-82498-5>>. Acesso em: 11 de março de 2021.
- TOMUSANGE, K. *et al.* Mucosal vaccination with a live recombinant rhinovirus followed by intradermal DNA administration elicits potent and protective HIV-specific immune responses. *Scientific reports*, London, v. 6, p. 36658, 2016.
- TRAGGIAI, E.; PUZONE, R.; LANZAVECCHIA, A. Antigen dependent and independent mechanisms that sustain serum antibody levels. *Vaccine*, Amsterdam, v. 21, n. Suppl 2, p. S35-37, 2003.
- TSCHARKE, D. C. *et al.* Sizing up the key determinants of the CD8(+) T cell response. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 15, n. 11, p. 705-716, 2015.
- ULMER, J. B. *et al.* Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science*, Washington, v.259, n. 5102, p. 1745-1749, 1993.
- VANDEPAPÉLIERE, P. *et al.* Vaccine adjuvant systems containing monophosphoryl lipid A and QS21 induce strong and persistent humoral and T cell responses against hepatitis B surface antigen in healthy adult volunteers. *Vaccine*, Amsterdam, v. 26, p. 1375-1386, 2008.
- VELDHOEN, M.; BRUCKLACHER-WALDERT, V. Dietary influences on intestinal immunity. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 12, n. 10, p. 696-708, 2012.
- WARD ES, Ghetie V. The effector functions of immunoglobulins: implications for therapy. *Therapeutic immunology*, Oxford, v. 2, n. 2, p. 77-94, 1995.
- ZINKERNAGEL, R. M. On natural and artificial vaccinations. *Annual review of immunology*, Palo Alto, v. 21, p. 515-546, 2003.

CAPÍTULO 2

ASPECTOS GERAIS DA VACINAÇÃO

Renata Aline de Andrade
Beatriz Pinto Coelho Lott
Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Leonel Augusto Morais Almeida
Ana Cláudia Carvalho Gouveia
Hélder Mota Filipe
Mara Pereira Guerreiro

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- ▶ Explicar alguns conceitos relativos à vacinação e imunização;
- ▶ Descrever, de modo genérico, o processo de produção das vacinas;
- ▶ Dar exemplos de constituintes das vacinas, discutir a sua função e eventuais riscos associados;
- ▶ Classificar as vacinas segundo diferentes aspectos;
- ▶ Descrever vias de administração de vacinas;
- ▶ Apresentar regras relacionadas aos intervalos de administração de vacinas;
- ▶ Ilustrar interações entre vacinas e outros medicamentos;
- ▶ Apresentar as principais reações adversas a vacinas;
- ▶ Discutir contraindicações verdadeiras e falsas de vacinas, bem como precauções na sua administração.

2.1 OBJETIVOS DA VACINAÇÃO

As vacinas consistem em preparações antigênicas que permitem a prevenção, o controle, a eliminação e a erradicação de doenças imunopreveníveis, assim como a redução da morbimortalidade por certos agravos, tendo a sua utilização resultados de baixo custo em relação à efetividade.

Uma característica determinante das vacinas é serem imunogênicas, ou seja, desencadear uma reação imunológica humoral e celular na pessoa vacinada sem provocar doença.

Os termos imunização e vacinação têm significados diferentes, embora sejam usados frequentemente como sinônimos (Quadro 2-1).

Quadro 2-1. IMUNIZAÇÃO VERSUS VACINAÇÃO.

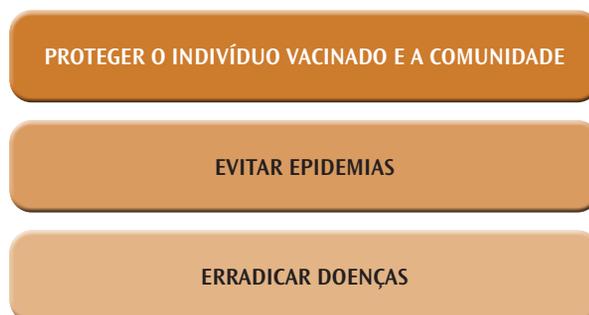
IMUNIZAÇÃO	VACINAÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Desenvolvimento de imunidade a determinada doença por proteção de anticorpos; ➤ Pode ser atingida por infecção natural, pela administração de imunoglobulina ou de vacina. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Refere-se especificamente à administração de uma vacina; ➤ Não confere necessariamente imunidade, uma vez que a efetividade de vacinas pode não ser de 100%.

Fonte: Royal Pharmaceutical Society (2011).

A imunidade específica pode ser adquirida de modo ativo ou passivo. A primeira é a resposta específica do sistema imunológico a antígenos, por contato direto com o agente infectante ou por meio de vacina. A imunização passiva, também conhecida como soroproteção, é obtida pela administração parenteral de soro heterólogo/homólogo ou de imunoglobulina de origem humana ou de anticorpos monoclonais (p. ex., imunoglobulina humana contra a hepatite B); também pela passagem de anticorpos por via transplacentária, pelo colostro e pelo leite materno. Apresenta a vantagem de ter efeito mais rápido, mas é menos eficaz e confere proteção menos duradoura que a imunização ativa.

A Figura 2-1 resume os objetivos da vacinação.

Figura 2-1. OBJETIVOS DA VACINAÇÃO.



Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

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

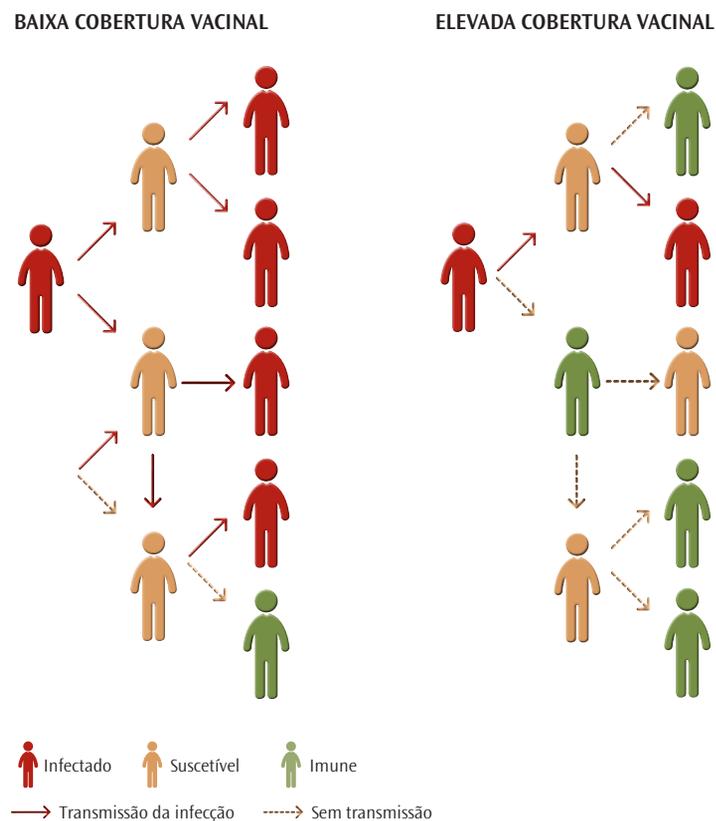
Quadro 2-2. DEFINIÇÃO DE IMUNIDADE DE GRUPO.

- Proteção de indivíduos não vacinados, numa comunidade, por se beneficiarem da imunidade de indivíduos vacinados, uma vez que reduz a transmissão de infecção.

A imunidade de grupo encontra-se representada na Figura 2-2. Este esquema tem a vantagem de ilustrar a redução do número de indivíduos infectados, 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 se baseia em algumas simplificações, como a de considerar que todos os indivíduos transmitem a infecção de forma semelhante e que estes estão completamente imunes ou completamente suscetíveis. Conforme se ilustra no Capítulo 1, as respostas imunológicas são altamente complexas, envolvendo mecanismos celulares e humorais, bem como vários tipos de células e mediadores químicos, e podem ter variedade nas diferentes infecções, entre os diversos indivíduos, e ao longo do tempo num mesmo indivíduo. Deste modo, uma vacina pode conferir imunidade parcial ou total contra a infecção e interfere no decurso da doença e de sua transmissão. Estes vários tipos de proteção podem ser reforçados ou atenuados ao longo do tempo, de acordo com o tipo de infecção e vacina. Por exemplo, a vacina contra o sarampo confere imunidade contra a infecção e interfere no decurso da doença, enquanto a vacina contra o rotavírus parece interferir apenas no decurso da doença.

Figura 2-2. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA IMUNIDADE DE GRUPO.



Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Pelo exposto, infere-se que o termo “eficácia” de uma vacina pode ter várias interpretações, resumidas na Tabela 2-1. Esta reflexão é importante para evitar o entendimento da eficácia das vacinas como um fenômeno do tipo “tudo ou nada”.

Tabela 2-1. DEFINIÇÃO DE EFICÁCIA DAS VACINAS.

MEDIDA	DEFINIÇÃO
Eficácia da vacina	➤ Percentual de redução na incidência de uma doença em indivíduos vacinados, quando comparada com não vacinados
Eficácia protetora quanto à predisposição à infecção	➤ Proporção de vacinados que se tornam não predispostos à infecção
Eficácia protetora em relação à transmissão	➤ Proporção de vacinados que não propagam a doença, apesar de se tornarem infectados

Fonte: Fine e Mulholland (2012).

Ao conferir proteção contra a infecção, e não apenas interferir no decurso da doença, a vacinação é decisiva para evitar epidemias, pois limita a rapidez com que uma infecção se transmite. Se a vacinação interferisse apenas no decurso da doença, sem afetar a predisposição à infecção ou sua transmissão, ela não contribuiria para a erradicação de doenças infecciosas. Efetivamente, a vacinação em larga escala permitiu a erradicação da varíola e a redução do número de casos de poliomielite, no mundo inteiro, 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. No Brasil, o último caso registrado desta doença foi em 1990. O resultado foi possível graças à estratégia de vacinação adotada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), que teve início em 1980. A OMS refere que nenhuma outra providência, à exceção do fornecimento de água de beber às populações, contribuiu tão decisivamente para a melhoria da saúde pública como as vacinas.

O êxito da vacinação está, conforme já foi referido, quando se observa uma cobertura vacinal que atinja o limiar da imunidade de grupo. Têm sido calculadas estimativas teóricas deste parâmetro para diferentes infecções. Se a cobertura vacinal for insuficiente, a imunidade de grupo fica comprometida, aumentando a rapidez de propagação da infecção e a probabilidade de epidemias. Assim, para atingir os propósitos 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 sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral).

Essa fraude teve implicações expressivas para a cobertura vacinal. Em 2003/04, o índice de vacinação contra o sarampo, a parotidite epidêmica e a rubéola no Reino Unido atingiu valores inferiores a 80%. Houve uma tendência de aumento no número de crianças vacinadas, mas em 2011 a cobertura vacinal ainda era inferior ao grau recomendado pela OMS para garantir imunidade de grupo (95%). Em 2017, no Reino Unido, o sarampo foi considerado eliminado, por não terem ocorrido, durante três anos, casos autóctones da infecção.

Figura 2-3. CRONOLOGIA DE UMA FRAUDE: A RELAÇÃO ENTRE A VACINA CONTRA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA (TRÍPLICE VIRAL) E O AUTISMO.

1998	2004	2010
<p>Divulgado na conceituada revista <i>The Lancet</i>, um artigo da autoria de Andrew Wakefield <i>et al.</i> (1998), descreveu os casos de 12 crianças britânicas com doença intestinal e autismo.</p> <p>Na interpretação destes casos, era sugerida uma relação com a vacina Tríplice Viral que tinha sido administrada a todas as crianças.</p> <p>Embora as fragilidades do estudo fossem apontadas desde logo, o artigo recebeu significativa atenção na mídia e gerou um movimento antivacinação, não apenas no Reino Unido mas internacionalmente.</p> <p>Estudos epidemiológicos realizados posteriormente não encontraram qualquer relação entre a vacina Tríplice Viral e o autismo.</p>	<p>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.</p> <p>Ainda em 2004, a maioria dos 12 coautores de Wakefield retratou-se pela interpretação avançada no artigo.</p>	<p>Após doze anos, os editores da <i>The Lancet</i> retratam-se do artigo nos anais da revista.</p> <p>Na sequência de um dos inquéritos mais longos da sua história, o organismo regulador da profissão médica no Reino Unido, o <i>General Medical Council</i>, considerou provada a acusação de má prática grave contra Wakefield e aplicou-se a pena de expulsão.</p>

Fonte: baseado em Godlee, Smith e Marcovitch (2011) e Wakefield *et al.* (1998).

2.2 PRODUÇÃO DE VACINAS

As vacinas são administradas a indivíduos sadios e por vezes vulneráveis (como crianças e idosos), e em muitas vezes, de modo amplo, como nas campanhas de vacinação. Extremo rigor deve ser aplicado no desenvolvimento e produção de vacinas. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em parceria com o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde, acompanha o uso das vacinas registradas em território brasileiro. Essa parceria dispõe, na Portaria Conjunta nº 92, o estabelecimento de mecanismo de articulação entre esta agência, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2008).

O Instituto Butantan, principal fabricante de imunobiológicos do país, é responsável por grande parte da produção nacional de soros hiperimunes e grande volume da produção nacional de antígenos vacinais, que compõem as vacinas utilizadas no PNI.

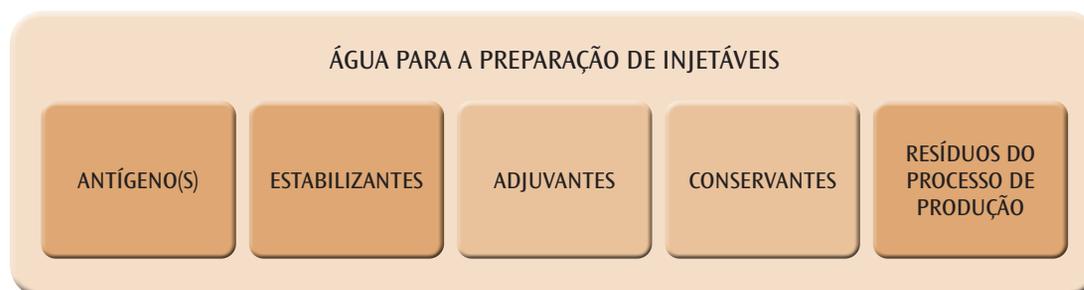
Uma característica determinante das vacinas é a de serem imunogênicas, ou seja, desencadearem uma resposta imune na pessoa vacinada sem provocar doença. Isto é conseguido atenuando ou inativando os micro-organismos patogênicos, ou ainda utilizando frações do micro-organismos ou toxinas inativadas.

As vacinas podem ser produzidas por vários processos. A vacina contra gripe é composta por diferentes cepas do vírus *Myxovirus influenzae* inativadas, fragmentadas e purificadas, cultivadas em ovos embrionados de galinha, podendo conter, ainda, traços de neomicina ou polimixina, gentamicina e tiomersal como conservantes.

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. Sublinha-se que as células empregadas para a produção de vírus são cuidadosamente controladas e armazenadas, e geralmente é estabelecido um *master cell bank*, pelo qual será iniciada a produção de todos os lotes da vacina.

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 e resíduos de substâncias utilizadas no processo de produção. A Figura 2-4 apresenta alguns exemplos de excipientes presentes nas vacinas.

Figura 2-4. POSSÍVEIS CONSTITUINTES DE UMA VACINA INJETÁVEL.



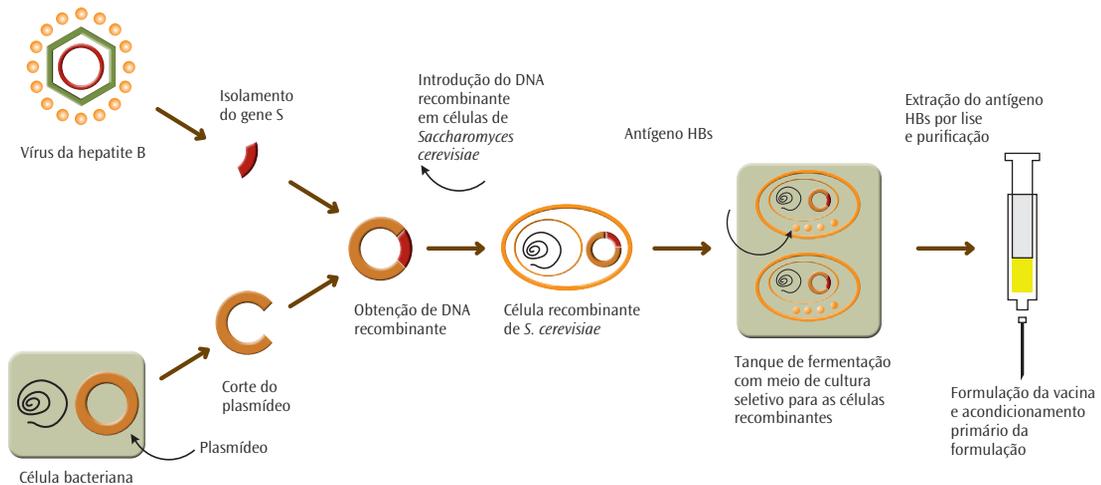
Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

O processo de produção culmina com o acondicionamento primário da formulação.

Algumas vacinas são produzidas por tecnologia do ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante. Tal como o nome sugere, trata-se da recombinação de DNA com diferentes origens, através da transferência de um gene de um organismo para outro. A inserção deste DNA 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 2-5.

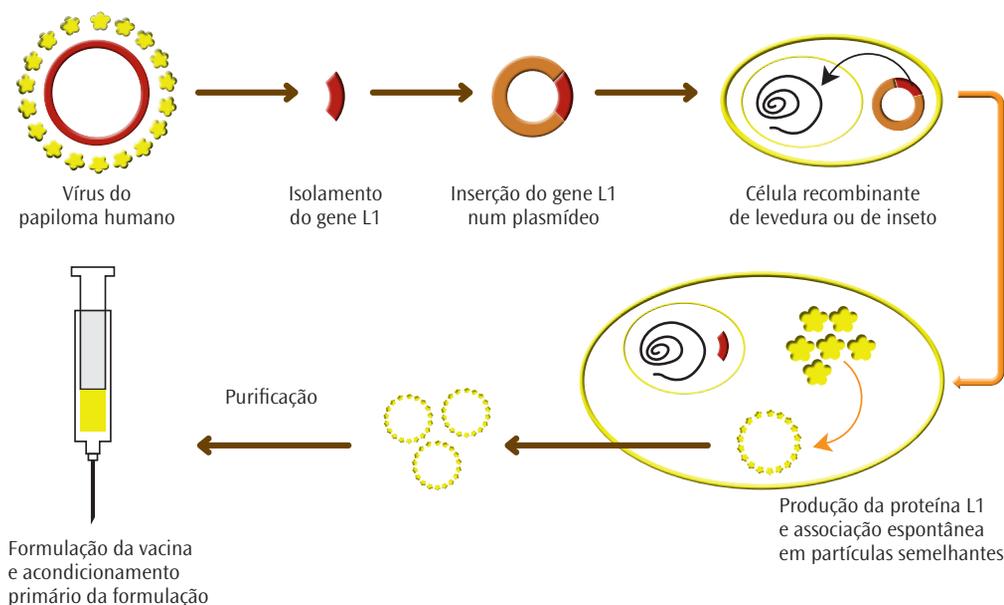
Figura 2-5. PANORAMA DA PRODUÇÃO DA VACINA RECOMBINANTE CONTRA A HEPATITE B.



Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Uma vez que é o antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg) que confere imunidade a esta infecção, a produção da vacina é feita introduzindo o gene que codifica esta proteína (gene S) num plasmídeo, que é uma porção circular de DNA presente em células bacterianas. Este DNA recombinante funciona como vetor para a expressão do antígeno HBs, ao ser inserido em células de *Saccharomyces cerevisiae*.

A tecnologia do DNA recombinante é também aplicada na produção de partículas semelhantes a vírus (*virus-like particles* – VLP). Estas são projetadas para mimetizar a estrutura das partículas virais, preservando a conformação de proteínas imunogênicas, 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 (HPV), ilustrada na Figura 2-6. A principal proteína L1 do capsídeo de vários tipos de HPV 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 modo espontâneo em partículas semelhantes ao vírus do papiloma humano e capazes de induzir elevados títulos de anticorpos neutralizadores. Pelo contrário, a administração da L1 monomérica desnaturada ou de peptídeos 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 2-6. PANORAMA DA PRODUÇÃO DA VACINA RECOMBINANTE CONTRA O HPV.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

As vacinas também podem ser produzidas a partir de vírus submetidos a procedimentos de engenharia genética de forma que se tornem transportadoras do material genético de um outro vírus de interesse. Denominadas como vacinas de vetores virais recombinantes, elas podem ser replicantes (capazes de replicar no organismo do indivíduo vacinado) ou não replicantes.

Outro exemplo de tecnologia genética são as vacinas de mRNA. As vacinas de mRNA têm sido estudadas há anos para doenças como gripe, zika, raiva e citomegalovírus. Assim que as informações necessárias sobre o vírus que causa COVID-19 estiveram disponíveis, foi possível começar a projetar as instruções para as nossas células construírem a proteína spike (proteína S do SARS-CoV-2, responsável pela ligação do vírus com as nossas células). Uma vez que a vacina é injetada e capturada pelas células apresentadoras de antígeno, a partir das instruções do mRNA, são fabricadas as proteínas S, que, então, são transportadas até a superfície da célula, onde os processos de defesa serão desencadeados (p. ex., Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine®) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021).

2.3 PRINCIPAIS CONSTITUINTES DAS VACINAS

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

A Tabela 2-2 apresenta diferentes tipos de excipientes encontrados em vacinas utilizadas no Brasil.

Tabela 2-2. EXCIPIENTES DAS VACINAS UTILIZADAS NO BRASIL.

VACINA	NOME COMERCIAL	ESTABILIZANTES
Gripe	Fluarix® Tetra (GSK)	Cloreto de sódio, Fosfato dissódico dodecaidratado, Fosfato de potássio monobásico, Cloreto de potássio, Cloreto de magnésio hexaidratado, Hemissuccinato de racealfatocoferol, Polissorbato 80 e Octoxinol 10
Hepatite A	Vacina adsorvida hepatite A (Merck Sharp & Dohme) Registrado pelo Instituto Butantã	Sulfato de hidroxifosfato alumínio amorfo, Borato de sódio e Cloreto de sódio
Hepatite B	Engerix B® (GSK)	Hidróxido de alumínio hidratado, Fosfato de alumínio e Cloreto de sódio
Hepatite A + Hepatite B	Twinrix Adulto® (SmithKline Beecham)	Hidróxido de alumínio hidratado, Fosfato de alumínio e Cloreto de sódio
Pneumocócica conjugada	Synflorix® (GSK)	Fosfato de alumínio e Cloreto de sódio
Vírus do papiloma humano	Gardasil® (Merck Sharp & Dohme)	Cloreto de sódio, L-histidina, Polissorbato 80, Borato de sódio e Alumínio (como o adjuvante sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo)
Pneumocócica conjugada	Prevenar 13® (Pfizer)	Cloreto de sódio, Ácido succínico e Polissorbato 80
Herpes Zoster	Zostavax® (Merck Sharp & Dohme)	Sacarose, Gelatina (suína hidrolisada), Ureia, Cloreto de sódio, Levoglutamato de sódio monoidratado, Fosfato de sódio dibásico, Fosfato de potássio monobásico, Cloreto de potássio, componentes residuais de células MRC-5, incluindo DNA e proteína, traços de neomicina e soro de bezerro
Febre amarela	Vacina Febre Amarela (Fundação Oswaldo Cruz)	Sacarose, Glutamato de sódio, Sorbitol, Gelatina bovina hidrolisada, Eritromicina e Canamicina
Dengue	Dengvaxia® (Sanofi Pasteur)	Aminoácidos essenciais, incluindo Fenilalanina, Aminoácidos não essenciais, Cloridrato de arginina, Sacarose, Trealose di-hidratada, Sorbitol, Trometamol e Ureia

Fonte: autoria própria baseado em Bulário Eletrônico da Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

Estabilizantes

Entre as substâncias empregadas como estabilizantes, incluem-se 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).

Os estabilizantes 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;
- conferir volume ao antígeno (empregado em quantidades na ordem de microgramas) em vacinas liofilizadas;
- manter o pH em determinados valores;
- proteger a vacina da luz e umidade;
- obter isotonicidade.

A gelatina ou gelatina processada pode ser de origem bovina ou suína. 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 (EEB) possa estar presente em matérias-primas com esta origem. A utilização de derivados bovinos na fabricação 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). No Brasil, a importação, o comércio e a exposição ao consumo destes produtos devem seguir a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 68, de 28 de março de 2003, e a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 305, de 14 de novembro de 2002 (BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2002, 2003).

Um segundo receio em relação à gelatina é a possibilidade de reações alérgicas, que, embora raras, encontram-se documentadas.

Conservantes

Os conservantes são usados para prevenir a contaminação bacteriana e/ou fúngica de vacinas. Embora avanços na tecnologia de produção tenham reduzido a necessidade de seu emprego, 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 de vacinas durante o manuseio, em particular em frascos multidose, que são repetidamente puncionados. A contaminação de um frasco multidose acarreta um risco de infecção ou de sepse muito mais elevado que os riscos associados aos conservantes. Ainda assim, e por causa

de preocupação do público sobre a segurança das vacinas, há uma tendência para eliminar os conservantes. Esta tendência tem determinado em muitos países, uma utilização cada vez mais rara de frascos multidose. Geralmente, não se utiliza conservantes antimicrobianos em vacinas de dose única.

São exemplos de conservantes o tiomersal (ou timerosal), o fenol (presente, por exemplo, na vacina pneumocócica polivalente) e o formaldeído. Em razão de polêmica sobre a toxicidade de compostos de mercúrio, discute-se principalmente o tiomersal, utilizado 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 Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou, em 1999 e 2000, que fosse evitada a utilização de tiomersal, ou outros compostos de mercúrio, na produção de vacinas, sobretudo quando de dose única. Entretanto, cabe ressaltar que a quantidade deste conservante não causa autismo ou qualquer outro problema para as pessoas vacinadas, não acarretando, portanto, efeitos danosos (INSTITUTO NACIONAL DA FARMÁCIA E DO MEDICAMENTO, 2004).

Quadro 2-3. INFORMAÇÕES-CHAVE SOBRE O TIOMERSAL.

- É um composto organomercurial. A sua ação antimicrobiana está relacionada com o etilmercúrio, liberado na 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 naquele momento 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 presumia.

Fonte: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (2004).

Se os indivíduos vacinados ou seus representantes expressarem receio sobre a toxicidade do mercúrio, aconselha-se verificar nas referências técnicas dos fabricantes se a vacina em questão tem compostos de mercúrio. Na atualidade, estes raramente são usados. Caso estes compostos estejam presentes na formulação, sugere-se que seja dada a informação de que as quantidades são muito pequenas e de que não há provas de efeitos nocivos, em particular no que concerne ao tiomersal. Cabe ressaltar que, tal como outras substâncias, qualquer conservante pode originar reações alérgicas, locais ou sistêmicas.

Adjuvantes

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

- produção de uma resposta imunológica mais potente, reduzindo o número de doses do esquema vacinal;
- indução de imunidade mais duradoura;
- indução de maior proteção cruzada;
- aumento da potência à resposta imunológica em populações como idosos e indivíduos imunocomprometidos.

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

De modo geral, os adjuvantes são utilizados para vacinas inativadas pelo seu menor potencial imunogênico. Embora não sejam necessários em vacinas atenuadas, investigações preliminares sugerem que também podem ter utilidade nestas.

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.

Os sais de alumínio – hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e hidroxifosfato de alumínio – estão entre os adjuvantes mais utilizados. Recorre-se a uma forma cristalina de oxi-hidróxido de alumínio ($AlOOH$) e não ao hidróxido de alumínio [$Al(OH)_3$], por oferecer uma área para adsorção superior. O fosfato de alumínio apresenta alguns grupos hidroxila substituídos por fosfato; o seu estado amorfo é responsável por elevada superfície e, conseqüentemente, por marcante capacidade de adsorção. O hidroxifosfato de alumínio é um sal amorfo, tradicionalmente obtido pela precipitação *in situ* de sulfato de potássio e alumínio, $AlK(SO_4)_2$, com uma solução-tampão de fosfato, onde se encontra o antígeno dissolvido. O precipitado é vulgarmente designado “alum”.

- ▶ **As vacinas contendo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio como adjuvante não podem 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 por 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 de depósito no lugar da injeção, de onde o antígeno se liberta lentamente;
- potência de incorporação do antígeno pelas células apresentadoras de antígeno (APC);
- imunoestimulação direta, pela ativação dos linfócitos T CD4⁺, por meio das células dendríticas.

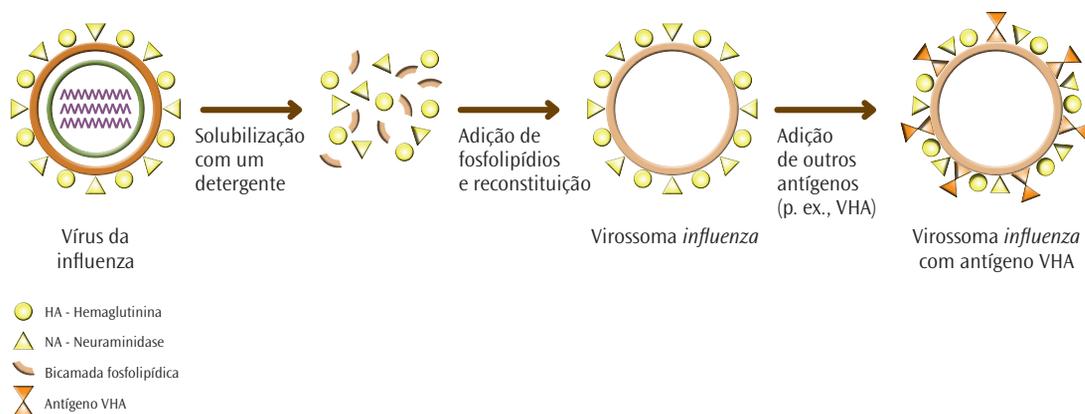
A relação positiva entre o benefício e o risco quanto aos sais de alumínio é sustentada por extensos dados de segurança, resultantes da administração de milhões de vacinas contendo este adjuvante, ao longo de cerca de oito décadas. A exposição ao alumínio por via das vacinas é muito menor do que a associada aos alimentos 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 em vacinas contra a gripe. Esta e outras emulsões O/A utilizam com frequência o esqualeno, um precursor do colesterol presente 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 imunológica nos idosos, um grupo em que a senescência compromete a produção eficaz de anticorpos contra o vírus da influenza (PUIG-BARBERA, J. *et al.*, 2013).

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 1 β (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 receptores *toll-like* 4 (TLR4). Apresenta-se formulado em conjunto com o hidróxido de alumínio, recebendo a designação de ASO4. A estimulação destes receptores transmembranares pelo MPL, um análogo dos lipopolissacarídeos bacterianos, induz a produção de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-6 e interferon tipo 1), estimulando predominantemente a resposta dos linfócitos T helper 1.

Virossomas são vesículas lipossomais usadas como adjuvantes, 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 vírus da hepatite A (Figura 2-7). Os virossomas influenza mantêm propriedades de fusão de membranas muito semelhantes às do vírus nativo. São incorporados pelas células por endocitose, intercedida por receptores para a hemaglutinina; não causam infecção, 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 de internações em hospital provocadas por influenza, em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. Na coorte retrospectiva, foram incluídos 197.180 e 176.618 indivíduos nestes dois grupos, respectivamente, não tendo sido encontradas diferenças no risco de internações por influenza.

Figura 2-7. PRODUÇÃO DE VIROSSOMAS INFLUENZA.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Vestígios de substâncias utilizadas no processo de produção

O processo de produção de 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, por ultrafiltração). A princípio, aceita-se que não é possível removê-las completamente. Desse modo, o produto final apresentará resíduos delas. Eles podem estar presentes nas vacinas em quantidades inferiores aos limites de detecção dos atuais métodos de análise. Considera-se, então, para efeitos práticos, que estão ausentes. Ainda assim, a presença de algum destes componentes na vacina, mesmo em quantidades residuais, pode desencadear reação alérgica que não pode ser prevista, se não houver antecedentes.

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 2-3 apresenta exemplos destes resíduos em vacinas utilizadas no Brasil. De modo 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 respectivo teor. Penicilinas e a estreptomicina não devem ser utilizadas em nenhuma etapa da produção nem adicionadas ao produto final.

Entre os resíduos existentes nas vacinas, há 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, ainda é utilizado, por exemplo, para inativar a estirpe HM 175 do vírus da hepatite A na vacina Havrix® (embora não conste como substância residual na bula).

A presença de resíduos de formaldeído nas vacinas tem desencadeado receios, uma vez que se trata de uma substância tóxica e, potencialmente carcinogênica. Estudos sobre carcino-

Tabela 2-3. EXEMPLOS DE RESÍDUOS EM VACINAS UTILIZADAS NO BRASIL.

VACINA	NOME COMERCIAL	RESÍDUOS
Gripe	Fluarix® Tetra	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 contém menos de 10 ng; Havrix® 1440 Adulto contém menos de 20 ng)

Fonte: autoria própria baseado em Bulário Eletrônico da Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

genicidade deste composto têm foco na exposição ocupacional ou doméstica, por inalação, havendo poucos dados relativos à ingestão ou à exposição por via parenteral. Finalmente, é importante salientar que o formaldeído é encontrado naturalmente no corpo humano, como resultado de vários processos bioquímicos. No estado de equilíbrio, a concentração plasmática de formaldeído é aproximadamente de 2,6 mg/L, uma quantidade superior à que existe nas vacinas. Na Europa, é autorizado um teor máximo de 0,2 g/L de formaldeído livre, no lote final destes produtos.

Como resíduos do processo de produção, incluem-se também proteínas de origem animal, empregadas, em particular, em culturas virais. Conforme referido, utilizam-se ovos de galinha embrionados como meio de cultura para todas as vacinas contra a gripe, e desta forma, podem conter vestígios de proteínas do ovo.

O processo de produção de vacinas obtidas por tecnologia do DNA recombinante deve garantir a remoção, em concentrações adequadas, 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 potência alérgica, deverá ser indicado nas referências técnicas dos fabricantes da vacina (por exemplo, ovalbumina nas vacinas de gripe produzidas em ovos).

2.4 CLASSIFICAÇÃO DAS VACINAS

As vacinas podem ser classificadas segundo vários aspectos relacionados com o antígeno que integram. Possivelmente, a classificação mais comum é a que está descrita na Tabela 2-4, que categoriza as vacinas em bacterianas ou virais, de acordo com a sua taxonomia microbológica.

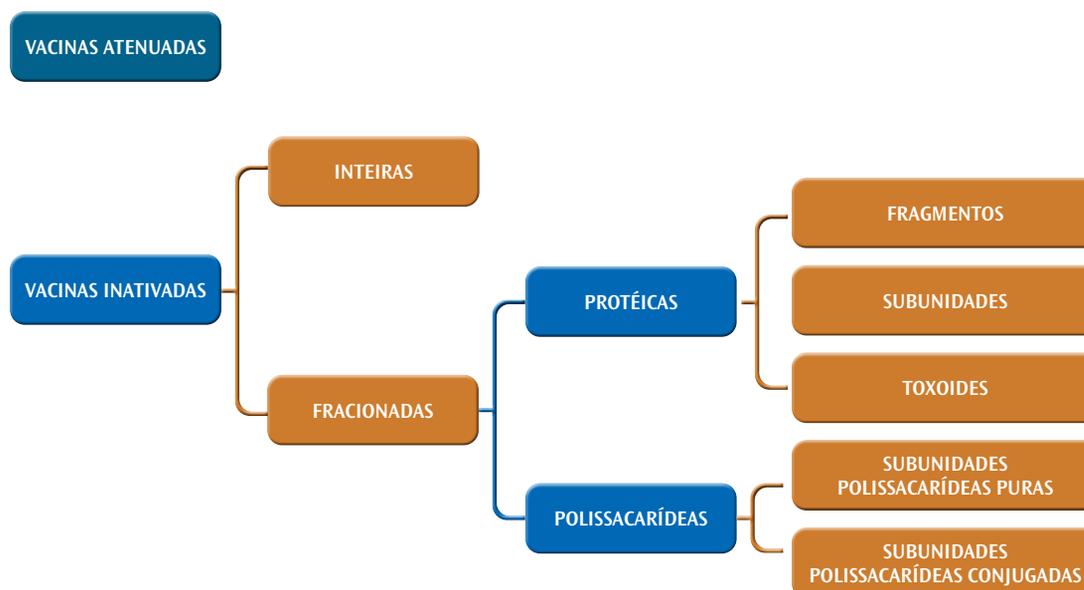
Tabela 2-4. EXEMPLOS DE VACINAS BACTERIANAS E VIRAIS UTILIZADAS NO BRASIL.

BACTERIANAS	VIRAIS
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vacina contra a doença pneumocócica (vacina polissacarídica de 23 valências) ➤ Vacina contra o cólera ➤ Vacina contra a febre tifoide ➤ Vacina BCG (bacilo de <i>Calmette e Guerin</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vacina contra a encefalite por picada de carrapato ➤ Vacina contra a gripe ➤ Vacina contra a hepatite A e a hepatite B ➤ Vacina contra o HPV ➤ Vacina contra a raiva ➤ Vacina contra o rotavírus ➤ Vacina contra a varicela ➤ Vacina contra o herpes zoster

Fonte: autoria própria baseado em Bulário Eletrônico da Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

A Figura 2-8 mostra a classificação convencional de vacinas quanto à forma como o antígeno se apresenta. Segundo este critério, as vacinas podem ser categorizadas em dois grandes grupos: vacinas atenuadas (ou vivas) e inativadas.

Figura 2-8. CLASSIFICAÇÃO CONVENCIONAL DAS VACINAS QUANTO À FORMA DE APRESENTAÇÃO DO ANTÍGENO.



Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

As vacinas atenuadas, também designadas “vacinas vivas”, são constituídas por micro-organismos que, por culturas repetidas, vão perdendo o poder infectante mas mantêm a capacidade imunogênica. 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 única dose para produzir imunidade para toda a vida (com exceção de vacinas administradas por via oral). O Quadro 2-4 apresenta exemplos de vacinas atenuadas.

Quadro 2-4. EXEMPLOS DE VACINAS ATENUADAS UTILIZADAS NO BRASIL.

- Vacina contra o rotavírus
- Vacina contra o herpes zóster
- Vacina contra a varicela
- Vacina BCG (bacilo de Calmette e Guérin)
- Vacina contra a dengue
- Vacina contra a febre amarela
- Vacina oral contra a poliomielite (oral)
- Vacina Tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)
- Vacina Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)

Fonte: autoria própria baseado em Bulário Eletrônico da Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

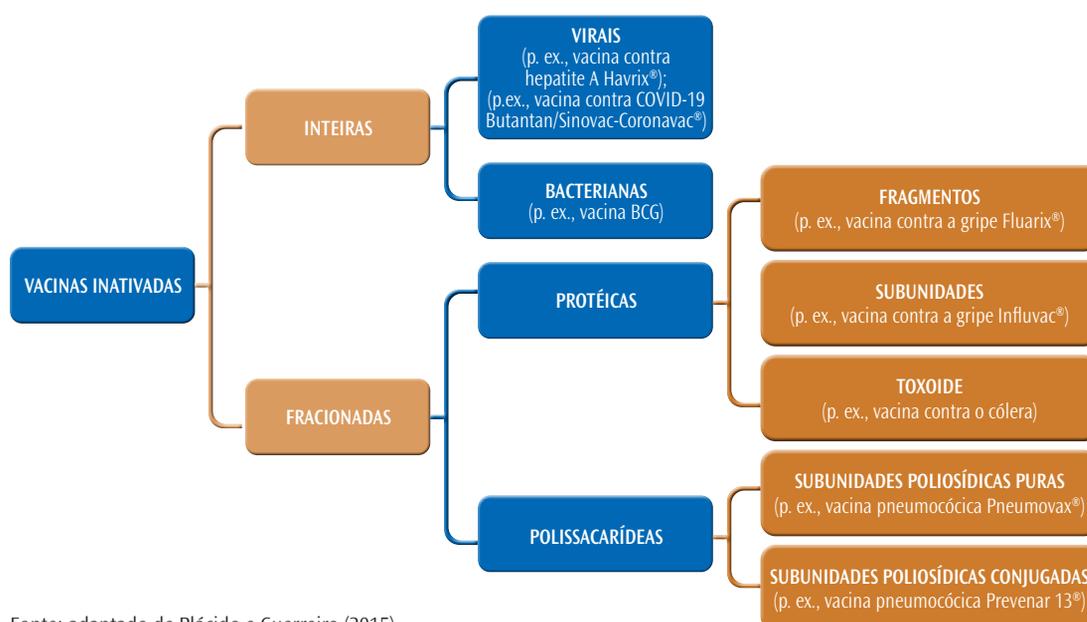
As vacinas atenuadas têm um perfil de reações adversas tardias (depois de cinco a vinte dias) e assemelham-se ao quadro clínico da infecção por vírus ou bactéria selvagem. Porém, quando ocorrem em paciente imunocompetente, em geral as reações são de intensidade mínima e de curta duração. Outro aspecto é o risco de, por mutação, o micro-organismo reverter para uma forma patogênica e causar doença, porém é uma situação rara. Por exemplo, sabe-se que a vacina atenuada contra a poliomielite, administrada por via oral, pode causar um caso de poliomielite paralisante em cada 2,4 milhões de doses administradas. Também a BCG, vacina contra a tuberculose, pode provocar doença disseminada em indivíduos imunocomprometidos. Em razão do risco do micro-organismo presente na vacina reverter para uma forma patogênica e causar doença, estas vacinas são contraindicadas, em geral, a indivíduos imunocomprometidos e a grávidas. Além disso, têm interferência de anticorpos: os anticorpos específicos contra os vírus selvagens podem interferir na replicação do vírus vacinal e na resposta imune à vacina, inativando os vírus vacinais. Portanto, pacientes que receberam imunização passiva (soros, imunoglobulinas humanas específicas ou padrão, sangue total, etc.) devem aguardar de três a onze meses para receber vacina viral atenuada.

Vacinas inativadas contêm micro-organismos mortos ou inativados por ação do calor, de agentes químicos (como o formaldeído) ou de radiações. Eles podem ser apresentados na forma intacta ou na forma fracionada. Não se replicam nem provocam doença subclínica; são, em geral, antígenos menos imunogênicos que aqueles atenuados, com a vantagem de não terem virulência.

A grande desvantagem deste tipo de vacinas é o fato de, em geral, induzirem uma resposta imunológica menos eficaz, o que pode requerer a associação de adjuvantes ou de proteínas transportadoras, além da necessidade de serem administradas várias doses.

A Figura 2-9 apresenta exemplos de vacinas inativadas. Nas vacinas fracionadas são utilizadas apenas frações específicas do vírus ou da bactéria, que têm a capacidade de estimular o sistema imunológico. O seu uso tem sido fomentado para aumentar a segurança. No entanto, não possuem os adjuvantes naturais presentes nas vacinas inativadas inteiras, sendo menos imunogênicas.

Figura 2-9. EXEMPLOS DE VACINAS INATIVADAS.



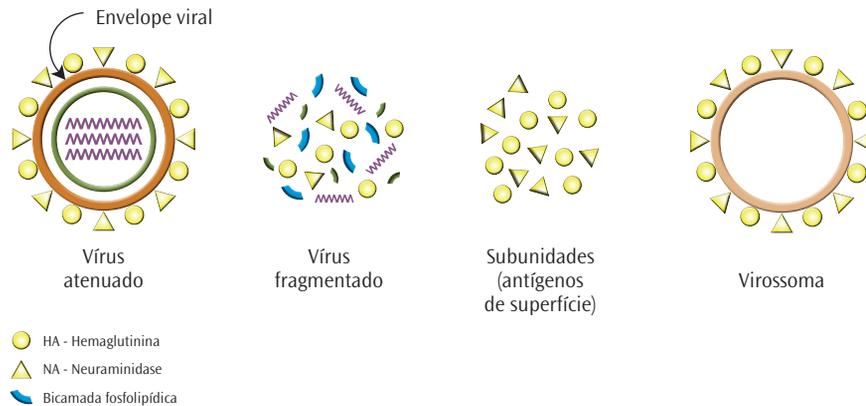
Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

Os antígenos presentes nas vacinas fracionadas podem ser proteicos ou polissacarídeos. 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 na produção.

As vacinas subunitárias (no inglês, *subunit*) apresentam apenas os antígenos que melhor estimulam o sistema imunológico. Em alguns casos, são utilizados somente os epitopos, ou seja, a área da molécula antigênica que se liga aos anticorpos e aos receptores de superfície dos linfócitos T. Estas vacinas podem conter de um a mais de vinte antígenos. Algumas são produzidas pelo processo clássico, como a vacina contra a gripe Influvac®. Algumas vacinas subunitárias são produzidas por tecnologia do DNA recombinante, como a vacina contra a hepatite B. Embora não sejam vacinas inativadas no sentido estrito do termo, por não terem sido submetidas a inativação por meios físicos ou químicos, podem ser enquadradas nesta categoria, uma vez que se usa apenas um antígeno.

A Figura 2-10 ilustra as várias formas com que os antígenos do vírus da gripe podem se apresentar. Salienta-se que as vacinas contra a gripe comercializadas no Brasil são inativadas fracionadas, ou seja, contêm apenas fragmentos do cápsideo ou subunidades (antígenos de superfície do vírus). O Quadro 2-5 desfaz o mito de que estas vacinas podem provocar gripe.

Figura 2-10. TIPOS DE VACINA DA GRIPE UTILIZADAS NO BRASIL.



Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Quadro 2-5. MITO: AS VACINAS CONTRA A GRIPE PODEM CAUSAR GRIPE.

- Atualmente no Brasil, 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 causar esta doença.
- Vários fatores concorrem para explicar a origem deste mito:
 - considerar como gripe as reações adversas à vacina, como cefaleia, sudorese, mialgia, artralgia, calafrios, mal-estar, febre e fadiga. Estas reações adversas sistêmicas são comuns a muitas outras vacinas;
 - após a vacinação, contrair uma infecção por outro vírus que desencadeie sintomas semelhantes aos da gripe;
 - contrair infecção pela cepa do vírus da influenza quando a imunidade estimulada pela vacina ainda está se desenvolvendo. O período de incubação deste vírus é de 24 a 72 horas e a vacina leva entre 7 e 14 dias para conferir proteção; durante este período, há o risco de o vacinado contrair esta infecção.
- É importante lembrar que a eficácia desta vacina não é completa, portanto é possível um vacinado contrair gripe (jamais como consequência da vacina).

Fonte: Commonwealth of Australia (2013).

Nas vacinas inativadas fracionadas proteicas, pode haver toxoides, ou seja, toxinas sem poder patogênico. Recorre-se a estas moléculas na produção de vacinas 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 DNA recombinante. Por exemplo, a vacina oral contra o cólera contém não só *Vibrio cholerae* inativado, mas também a subunidade B da toxina recombinante do vibrião do cólera.

Estão ainda disponíveis vacinas fracionadas com antígenos polissacarídeos puros, existentes na cápsula de certas bactérias. Como exemplos, apresentam-se a vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) contra as infecções por *Streptococcus pneumoniae* e a vacina contra a febre tifoide.

A conjugação de antígenos polissacarídeos com uma molécula proteica melhora a imunogenicidade da vacina. A Prevenar 13[®] é um exemplo de vacina polissacarídica conjugada.

As vacinas com VLP e as de vetor viral, cuja produção foi mencionada no item 2.2 não podem ser consideradas atenuadas nem inativadas. Recentemente foi publicada uma revisão com uma representação esquemática dos vários tipos de vacinas, que inclui, entre outras, as vacinas com VLP, as de vetor viral e as de mRNA (POLLARD; BIJKER, 2021).

Um exemplo de vacina de vetor viral recombinante é a da Fiocruz/Oxford/AstraZeneca contra a Covid-19. Ela contém partículas virais do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína Spike do SARS-CoV-2, responsável pela ligação do novo coronavírus com as células humanas.

As vacinas com VLP, como Gardasil[®] e Cervarix[®], têm vantagens quanto à segurança e à imunogenicidade. Conforme referido, estas partículas são desprovidas de material genético viral, conseqüentemente não são infectantes. 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 antígenos, as vacinas podem ser classificadas em:

- monovalentes: contêm somente um tipo do antígeno;
- polivalentes: contêm dois ou mais tipos ou sorotipos do mesmo antígeno;
- combinadas: contêm associação de antígenos de diferentes microrganismos.

A Tabela 2-5 apresenta exemplos de vacinas monovalentes, polivalentes e combinadas utilizadas no Brasil. As vacinas combinadas são úteis para melhorar o desconforto inerente a múltiplas injeções e facilitar o processo logístico dessas vacinas.

Tabela 2-5. EXEMPLOS DE VACINAS MONOVALENTES, POLIVALENTES E COMBINADAS.

MONOVALENTES	POLIVALENTES	COMBINADAS
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vacina contra a hepatite A ➤ Vacina contra a hepatite B ➤ Vacina contra a raiva ➤ Vacina contra a varicela ➤ Vacina contra o herpes zóster 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vacina contra a doença pneumocócica ➤ Vacina contra o cólera ➤ Vacina contra a gripe ➤ Vacina contra o HPV ➤ Vacina contra o rotavírus 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vacina contra a hepatite A e a hepatite B ➤ Vacina tríplice viral (contra sarampo, caxumba e rubéola) ➤ Vacina tetra viral (contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela) ➤ Vacina tríplice bacteriana (contra difteria, tétano e <i>pertussis</i>) ➤ Vacina penta Brasil (contra difteria, tétano, <i>pertussis</i>, Haemophilus influenza B e poliomielite)

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

2.5 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DAS VACINAS

A maioria das vacinas apresenta-se sob forma injetável. A Tabela 2-6 apresenta exemplos de vias de administração para vacinas com maior relevância.

Tabela 2-6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE ALGUMAS VACINAS UTILIZADAS NO BRASIL.

VACINA	NOME COMERCIAL	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Gripe	Fluarix® Tetra	IM
	Influvac® Tetra	IM (preferencial) ou SC profunda (alternativa)
Doença pneumocócica	Prevenar 13®	IM
Hepatite A	Havrix®	IM
Hepatite B	Engerix B®	IM
Rotavírus	Rotarix®	Oral
Varicela	Varilrix®	SC
Herpes zoster	Zostavax®	SC

SC = subcutânea, IM = intramuscular

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

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

Geralmente é recomendada a administração por injeção intramuscular (IM) profunda de vacinas adjuvadas, uma vez que a sua administração subcutânea (SC) ou intradérmica (ID) pode causar acentuada irritação, endurecimento, descoloração da pele e formação de granulomas. A via SC apresenta menor risco de lesões neurovasculares, sendo então recomendada para vacinas menos reatogênicas e que tenham maior potência imunogênica, como as vacinas atenuadas.

2.6 INTERVALOS DE ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS

Para conferir proteção adequada, a maior parte das vacinas requer a administração de várias doses. As recomendações sobre a idade de quem vai recebê-las e os intervalos de aplicação são baseadas em múltiplos fatores, como sejam:

- capacidade de resposta do indivíduo à vacina;
- idade, risco de contrair a doença e suas complicações;
- interferência possível com a resposta imunitária de anticorpos maternos.

Intervalos entre várias doses da mesma vacina

Em razão da memória imunológica, os intervalos superiores à recomendação 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 vigentes, independentemente do tempo decorrido desde a administração da última dose, não sendo necessário reiniciar o esquema vacinal.

Já a administração de vacinas com intervalos inferiores aos mínimos aconselhados e/ou antes da idade mínima recomendada pode diminuir a imunogenicidade. Por causa do risco de falta de efetividade, 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” (KROGER; ATKINSON; PICKERING, 2012) não foi avaliada em ensaios clínicos, mas considera-se que possivelmente induzirão proteção adequada.

Aplicação de vacinas em um mesmo dia

Em geral, recomenda-se aplicar diferentes vacinas num mesmo dia, o que tem grande efeito pois evita-se a perda da oportunidade da atualização do estado vacinal na visita ao estabelecimento de saúde. Recomenda-se que as aplicações sejam em locais distintos, por exemplo, membros diferentes.

Apesar de não haver contraindicação para aplicação de mais de uma vacina num único atendimento, há exceções a esta regra. Na primovacinação de crianças com menos de 2 anos de idade, não se recomenda aplicar em um mesmo dia a vacina contra Febre Amarela e vacinas Tríplice Viral ou Tetraviral. Esta recomendação se deve ao risco de comprometimento da resposta ao componente rubéola, presente nas vacinas Tríplice Viral e Tetraviral.

Um caso interessante é o da vacina Zostavax[®], cuja bula não recomenda administração concomitante à vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente. Esta recomendação baseia-se num ensaio clínico de MacIntyre *et al.* (2010), que concluíram que a administração simultânea destas duas vacinas resultava em imunogenicidade reduzida da Zostavax[®] (mas não da vacina antipneumocócica), quando comparada à administração com um intervalo de quatro semanas. A este respeito, o *Australian Technical Advisory Group on Immunisation* (ATAGI) e o norte-americano *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) têm uma recomendação divergente ao descrito anteriormente, este último defendendo a administração concomitante das duas vacinas (AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION, 2015). Subjacente a esta recomendação está a necessidade de não perder oportunidades de vacinação, bem como os dados do estudo de Tseng *et al.* (2011). Este estudo observacional sugere que a administração conjunta das duas vacinas não reduz a efetividade da Zostavax[®].

Não se recomenda a associação de diferentes vacinas na mesma seringa. Na falta de estudos, este procedimento pode comprometer a efetividade e a segurança destas vacinas. Quando administradas deste modo, as doses não devem ser consideradas válidas.

Intervalos entre doses de diferentes vacinas

Por norma, as vacinas inativadas não interferem com a resposta imunológica a outras vacinas, podendo ser administradas com qualquer intervalo com outras vacinas, sejam elas inativadas ou atenuadas.

Prova proveniente de estudos em animais e humanos sugere que a administração de duas doses de vacinas atenuadas injetáveis com um intervalo demasiado curto pode inibir a resposta imunológica da segunda dose. Para diminuir o risco desta interferência, a administração de diferentes vacinas atenuadas deve ser feita, por norma, com um intervalo de, pelo menos, quatro semanas.

Se duas vacinas atenuadas forem administradas com um intervalo inferior a quatro semanas, a vacina administrada por último deve ser repetida, respeitando este intervalo mínimo. Recomendações norte-americanas consideram que vacinas atenuadas orais e parenterais podem ser administradas com qualquer intervalo (NATIONAL CENTER FOR IMMUNIZATION AND RESPIRATORY DISEASES, 2011). Por desencadear diferente processo imunológico, as vacinas atenuadas orais não interferem nas respostas a qualquer vacina injetável.

Vale ressaltar que as referências técnicas dos fabricantes das vacinas devem ser sempre consultadas.

2.7 INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS

A capacidade de vacinas atenuadas de induzirem uma resposta imunológica pode ser influenciada por anticorpos adquiridos de modo passivo. Esta interação pode resultar na ausência de soroconversão ou em títulos de anticorpos inferiores aos esperados. Supõe-se que o mecanismo da interação seja a neutralização do microorganismo atenuado pelos anticorpos ou certos derivados do sangue, o que resulta em inibição da sua replicação.

O controle desta interação depende da dose de imunoglobulina administrada e da sua semivida. A Tabela 2-7 apresenta recomendações genéricas sobre este tema. Existem exceções a estas regras gerais, como as vacinas contra o rotavírus e o herpes zoster. Nestes casos, a administração de produtos contendo anticorpos pode ser simultânea ou com qualquer intervalo entre os dois medicamentos.

Tabela 2-7. CONTROLE DA INTERAÇÃO ENTRE VACINAS ATENUADAS E PRODUTOS CONTENDO ANTICORPOS.

ADMINISTRAÇÃO	RECOMENDAÇÃO		
Simultânea	Por norma, não se recomenda		
Não simultânea	Administração em primeiro	Administração em segundo	Intervalo mínimo recomendado entre as doses
	> Produto contendo anticorpos	> Vacina atenuada	> Variável – consultar referências técnicas dos fabricantes ou outras fontes aplicáveis
	> Vacina atenuada	> Produto contendo anticorpos	> Normalmente duas semanas

Fonte: baseado em Kroger, Atkinson e Pickering (2012).

A efetividade de vacinas pode ser insatisfatória em doentes com imunossupressão iatrogênica, como é o caso de tratamentos com corticosteroides, quimioterapia antineoplásica, radioterapia e com anticorpos monoclonais contra fatores de necrose tumoral como adalimumabe, etanercepte.

O Quadro 2-6 apresenta recomendações gerais para o controle da interação entre corticosteroides e vacinas.

Quadro 2-6. CONTROLE DA INTERAÇÃO ENTRE CORTICOSTERÓIDES E VACINAS ATENUADAS.

- Somente doses elevadas de corticosteroides sistêmicos interferem na resposta imunológica 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). Nestes casos, o PNI recomenda que usuário de dose imunossupressora de corticosteróides seja vacinado depois de 90 dias da suspensão ou do término do tratamento.

Corticosteroides administrados por via tópica ou inalação não interferem na resposta imunológica às vacinas atenuadas ou inativadas.

É recomendação da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) a suspensão do uso de ácido acetilsalicílico por seis semanas depois de imunização para varicela, devido à associação entre o uso deste medicamento e a síndrome de Reye.

A vacinação com acompanhamento subsequente deve ser considerada para crianças com artrite reumatóide ou outras afecções que requerem o uso de ácido acetilsalicílico. É provável que o risco de complicações graves seja maior em crianças em que a varicela natural se desenvolva do que em crianças que receberam a vacina atenuada. Nenhuma associação foi documentada entre a síndrome de Reye e analgésicos ou antipiréticos que não contenham ácido acetilsalicílico.

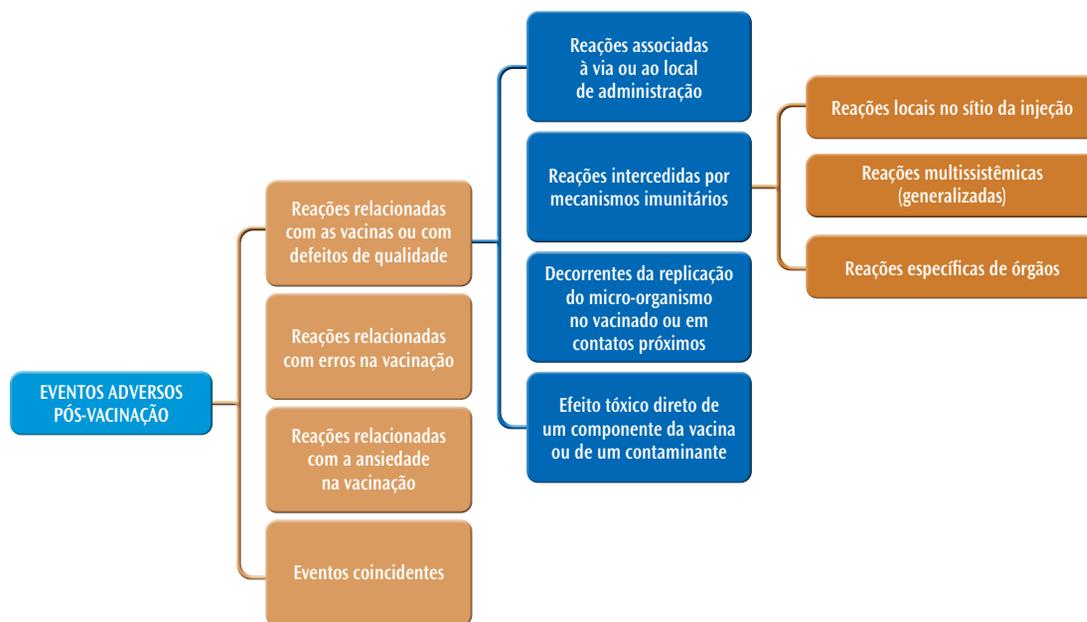
2.8 REAÇÕES ADVERSAS A VACINAS

Evento adverso é um “incidente que resulta em dano ao paciente”, segundo a Classificação Internacional de Segurança do Paciente da Organização Mundial da Saúde.

A Anvisa é o órgão responsável pelo controle sanitário da produção dos medicamentos disponíveis no mercado brasileiro, incluindo as vacinas, e garante eficácia, segurança e qualidade às apresentações registradas por esta agência. Contudo, segurança não significa ausência de risco. Segurança significa que a relação benefício-risco é propícia, ou seja, que os riscos são aceitáveis tendo em conta os benefícios esperados e as opções existentes.

O *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) e o grupo de trabalho sobre farmacovigilância de vacinas da OMS divulgaram uma taxonomia para os eventos adversos pós-vacinação (EAPV). Um EAPV “é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico.”

Figura 2-11. CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO (CIOMS/OMS).



Fonte: Council for International Organizations Of Medical Sciences; World Health Organization (2012).

As reações relacionadas com erros na vacinação podem dever-se à prescrição, ao armazenamento ou à administração inadequados, e são, por sua natureza, evitáveis.

Os eventos coincidentes são todos os eventos causados por fatores não relacionados à vacina, aos erros na vacinação ou à ansiedade associada a esta prática. Um exemplo é um indivíduo que desenvolve sintomas de resfriado, depois de se vacinar 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 estão as relativas às vacinas ou aos defeitos de qualidade destes produtos. As reações locais no sítio da injeção são comuns; incluem dor, edema, eritema, rubor e/ou endurecimento. Ocorrem algumas horas depois da injeção, embora possam levar mais tempo para se manifestar. Habitualmente, são ligeiras e autolimitadas, ou seja, evoluem espontaneamente para a cura.

As reações sistêmicas 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 alérgicas. Estas reações podem apresentar diferentes graus de gravidade e ter início imediato ou retardado. A anafilaxia, que será considerada nos capítulos 4 e 7, é um exemplo de reação de hipersensibilidade aguda, potencialmente fatal.

- ▶ **Entre as reações específicas de órgãos, inclui-se a síndrome de Guillain-Barré; permanece controvertida a sua relação de causalidade com as vacinas da gripe e da hepatite. A síndrome de Guillain-Barré é uma síndrome neurológica de provável resposta imune a vários agentes, especialmente os vírus. Caracteriza-se por parestesias marcantes de tipo polineurítico, com dores e fraqueza muscular, ou mesmo paralisia flácida. Evolui sem febre e sem reflexos osteotendinosos.**

Mais informações sobre eventos adversos pós-vacinação, incluindo condutas relativas à notificação e atendimento se encontram no Capítulo 7.

- ▶ **Para informação detalhada sobre reações adversas, deve-se consultar referências técnicas dos fabricantes de cada vacina e outras fontes aplicáveis, em especial, o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (BRASIL, 2014b).**

2.9 CONTRAINDICAÇÕES DAS VACINAS E PRECAUÇÕES

As vacinas podem ser administradas à maioria das pessoas, porém há exceções. Genericamente, uma das contraindicações é a alergia a qualquer dos constituintes da vacina, ainda que em quantidade vestigial. É importante recordar que “alergia” é um termo que engloba manifestações clínicas heterogêneas e de diferente gravidade. Conforme se resume na Tabela 2-8, nem todas as reações de alergia a uma vacina são impeditivas de se receber suas doses futuras.

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

Tabela 2-8. REAÇÕES DE ALERGIA A CONSTITUINTES DE VACINAS.

CONSTITUINTE DA VACINA	REAÇÃO DE ALERGIA DOCUMENTADA	OBSERVAÇÕES
Proteínas do ovo (p. ex., vacina contra a gripe)	> Anafilaxia e outras reações de alergia de surgimento rápido	> Vacina geralmente contraindicada em indivíduos com história de reações anafiláticas à ingestão de ovo. Exceção: pacientes submetidos à tolerância de alergênicos completa e com êxito
Gelatina	> Anafilaxia	> Testes cutâneos em indivíduos com sintomas sugestivos da anafilaxia após ingestão de gelatina podem ser úteis para identificar aqueles sob risco de reações adversas graves a vacinas > Ausência de história de alergia à gelatina alimentícia não elimina a possibilidade de reações alérgicas às vacinas contendo gelatina, uma vez que esta gelatina é de origem bovina, enquanto a gelatina para produção de vacinas pode ter origem bovina ou suína
Látex	> Alergia local (contato prolongado com luvas de látex natural) > Anafilaxia	> O látex pode existir em materiais como o êmbolo de seringas ou a tampa de frascos para produtos 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 contraindicação à administração de vacinas embaladas em material com borracha natural > Antecedentes de reação não anafilática (especialmente alergia de contato a luvas de látex) não constitui contraindicação à administração de vacinas embaladas em acondicionamento com borracha natural
Antibacterianos, como neomicina e polimixina B	> Neomicina geralmente associada à alergia de início retardado, que se manifesta como uma pápula eritematosa e com prurido no lugar da injeção > Anafilaxia	> Hipersensibilidade retardada à neomicina não é contraindicação à vacinação > História de anafilaxia à neomicina ou a outro antibacteriano presente em quantidades vestigiais numa vacina constitui contraindicação à vacinação
Tiomersal	> Geralmente consiste em hipersensibilidade retardada (local)	> Testes para verificação de alergia cutânea para o tiomersal têm pouca utilidade clínica > Alergia retardada ao tiomersal não é contraindicação para vacinação

Fonte: Kroeger (2012).

Quando o indivíduo que será vacinado informa antecedentes de alergia a uma vacina, e caso o diagnóstico não tenha sido confirmado, o farmacêutico deve fazer um encaminhamento a um imunoalergologista. Este procedimento tem uma dupla finalidade:

- confirmar a alergia (algumas reações adversas são incorretamente rotuladas como alergias, privando desnecessariamente os indivíduos de serem vacinados);
- identificar o constituinte da vacina ao qual o indivíduo é alérgico (evita o risco de receber outra vacina com o alérgeno e permite a identificação de eventual opção que não o contenha).

- ▶ **Quando o indivíduo que será vacinado informa antecedentes comprovados de alergia a substâncias que podem estar presentes nas vacinas, deve-se consultar referências técnicas dos fabricantes da vacina em questão.**
- ▶ **Caso o alérgeno esteja presente, a vacina não poderá ser administrada. O paciente deve ser encaminhado para o médico prescritor, se for o caso. Pode ser ponderada a administração em hospital.**

A decisão de vacinar indivíduos com alergia confirmada, ainda que tenham tido reação anafilática ou reação de alergia grave a uma dose anterior, requer cuidadosa ponderação do benefício-risco, considerando a gravidade da doença a evitar e o 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 hospital.

No caso de vacinas atenuadas, devem ser consideradas outras contraindicações: a gravidez e a imunodeficiência. As vacinas atenuadas estão contraindicadas desde o mês anterior à gravidez até ao término desta, pois existe o risco, ainda que pouco provável, de o micro-organismo vivo atenuado ser transmitido ao feto. Mulheres sexualmente ativas e em idade fértil que recebam vacinas atenuadas devem ser aconselhadas a adotar um método contraceptivo seguro no mês seguinte a administração. Por norma, as vacinas inativadas não são contraindicadas na gravidez; devem ser verificadas referências técnicas dos fabricantes. O Ministério da Saúde recomenda que a vacina da gripe seja administrada às grávidas em qualquer período da gravidez e adota um calendário de vacinação especificamente direcionado às gestantes.

A imunodeficiência compreende um grupo heterogêneo de situações, desde imunodeficiências congênitas a adquiridas, como ocorre durante a terapêutica imunossupressora (vide item 2.7), na infecção pelo HIV e na asplenia (ausência funcional ou anatômica do baço).

Como regra geral, nos indivíduos imunocomprometidos existe o risco de infecção generalizada quando se administram vacinas atenuadas, sendo estas são consideradas contraindicadas. No entanto, pode-se verificar várias exceções a esta regra. Por exemplo, a criança com infecção por HIV sem imunodepressão grave deve receber aos 12 meses de idade a vacina contra o sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral), incluída no PNI.

Usuários infectados pelo HIV precisam de proteção especial contra as doenças imunopreveníveis, mas é necessário avaliar cada caso, considerando-se que há grande heterogeneidade de situações, desde o soropositivo assintomático até o imunodeprimido, com a doença instalada.

A vacina tríplice bacteriana (DTP), que contém células inteiras de *Pertussis*, é contraindicada para criança que tiver apresentado convulsão nas primeiras 72 horas após a administração de dose prévia. O mesmo vale para a ocorrência prévia de episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas após a administração da vacina.

No âmbito da vacinação pelo PNI, crianças que tiverem apresentado previamente estes EAPV devem ser encaminhadas para um dos CRIE (Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais) para vacinação contra difteria, tétano e *pertussis*.

No caso de ocorrência prévia de síndrome de Guillain-Barré no prazo de até seis semanas após uma dose anterior de vacina da gripe, a decisão de vacinar é ponderada caso a caso. O benefício poderá ultrapassar o risco de recorrência desta síndrome, em indivíduos que podem desenvolver complicações graves da gripe.

Os episódios de desmaio, com ou sem movimentos convulsivos, correspondem a uma reação vasovagal; são particularmente frequentes em jovens. No caso de antecedentes deste episódio, deve-se manter o indivíduo em vigilância durante cerca de 30 minutos depois da injeção, sentado ou deitado, para evitar eventuais traumatismos por queda.

Pretendeu-se considerar as contraindicações genéricas às vacinas, contudo, é importante que sempre sejam consultadas as referências técnicas de fabricantes para verificar contraindicações específicas de cada vacina. O Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação publicado pelo Ministério da Saúde em 2014 é outra fonte recomendada (BRASIL, 2014a).

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 DE VACINAS.

➤ Reação local a uma dose anterior da vacina (dor, inflamação) ou outras reações adversas, como irritabilidade, sonolência, convulsão febril (na criança), vômitos e diarreia;
➤ Doença aguda, com ou sem febre (p. ex., infecção das vias respiratórias superiores, diarreia) ou convalescença de doença aguda;
➤ Imunoterapia concomitante com extratos de alérgenos;
➤ Histórico familiar de evento adverso à vacinação (exemplo: convulsão);
➤ Dermatoses, eczemas ou infecções cutâneas restritas;
➤ Doença crônica cardíaca, pulmonar, renal ou hepática;
➤ Doenças neurológicas não progressivas, como a paralisia cerebral;
➤ Síndrome de Down ou outras doenças cromossômicas;
➤ Prematuridade ou baixo peso ao nascer, com exceção para a vacina BCG, que deve ser administrada nas crianças com peso ≥ 2 kg;
➤ Diagnósticos clínicos prévios de doenças, tais como tuberculose, coqueluche, tétano, difteria, poliomielite, sarampo, caxumba e rubéola;
➤ Uso de antibiótico, profilático ou terapêutico, e antiviral;
➤ Internação em hospital;
➤ Mulheres no período de amamentação. Uma exceção a esta regra é a vacinação contra febre amarela, que deve ser adiada até o lactente completar 6 meses. Para outras vacinas, seguir recomendações dos fabricantes;
➤ Tratamento com corticosteroides em dias alternados, em dose não imunossupressora;
➤ Uso de corticosteroides inalantes ou tópicos, ou com dose de manutenção fisiológica;
➤ Quando o usuário é contato domiciliar de grávida, uma vez que os vacinados não transmitem os vírus vacinais;
➤ Usuários em profilaxia pós-exposição e na reexposição com a vacina contra a raiva (inativada).

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015), baseado no Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação (BRASIL, 2014a).

Existem algumas situações que, apesar de não contraindicarem a vacinação, devem ser levadas em conta para acompanhamento mais rigoroso ou seu adiamento. A vacinação é normalmente adiada em contextos de doença aguda moderada a grave, até a recuperação do indivíduo. Este adiamento tem o objetivo de diminuir eventuais reações adversas em um indivíduo que já se encontra doente, ou evitar que se atribua, erroneamente, as manifestações da doença à vacina.

- ▶ **As precauções devem ser analisadas caso a caso, recorrendo à consulta das referências técnicas de fabricantes da vacina a administrar e de outras fontes aplicáveis.**

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Bulário Eletrônico*. Brasília, 2013. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>>. Acesso em: 31 jul. 2019.

AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION. *The Australian Immunisation Handbook 10th edition*. Canberra, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 68, de 28 de março de 2003. Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 302, de 14 de novembro de 2002. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 52, 31 mar. 2003.

_____; _____. Resolução RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002. Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semi-elaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 60, 18 nov. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Portaria conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008. Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 10 out. 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Esclarecimentos sobre a vacina contra Influenza H1N1*. Brasília, 2010.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de normas e procedimentos para vacinação*. Brasília, 2014a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*. 3. ed. Brasília, 2014b. 250 p. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Understanding mRNA COVID-19 Vaccines*. 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>>. Acesso em: 27 ago. 2021.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES; WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Definition and application of terms on vaccine pharmacovigilance*: Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva, 2012.

GODLEE, F.; SMITH, J.; MARCOVITCH, H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ : British medical journal*, London, v. 342, p. c7452, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DA FARMÁCIA E DO MEDICAMENTO. *Circular Informativa nº 052/CA*: Utilização de tiomersal em vacinas de uso humano – Estudos recentes comprovam segurança do tiomersal em vacina. Lisboa: INFARMED, 2004.

MARIN, M. *et al.* Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, Atlanta, v. 56, n. RR04, p. 1-40, 22 Jun. 2001. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm>>. Acesso em: 31 jul. 2019.

PLÁCIDO, G. M.; GUERREIRO, M. P. (coord.). *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos: uma abordagem prática*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2015. 260 p. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmacuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf>. Acesso em: 10/08/2021.

POLLARD, A. J.; BIJKER, E. M. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*, [S.l.], v. 21, p. 83-100, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>>. Acesso em: 10 nov. 2021.

PUIG-BARBERA, J. *et al.* MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: Comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine*, Amsterdam, v. 31, n. 37, p. 3995-4002, 2013.

ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY. *Martindale: The complete drug reference*. 37th. ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.

Bibliografia adicional

AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION. Vaccination for women who are planning pregnancy, pregnant or breastfeeding. In: _____. *The Australian Immunisation Handbook*. Canberra, 2018. Disponível em: <<https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-women-who-are-planning-pregnancy-pregnant-or>>. Acesso em: 10 nov. 2021.

COMMONWEALTH OF AUSTRALIA. Department of Health and Ageing. *Myths and realities*: Responding to arguments against immunisation. A guide for providers. 5th. ed. Canberra, 2013. Disponível em: <<https://www.health.gov.au/sites/default/files/full-publication-myths-and-realities-5th-ed-2013.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2021.

ELDRED, B. E. *et al.* Vaccine components and constituents: Responding to consumer concerns. *The Medical journal of Australia*, Sydney, v. 184, n. 4, p. 170-175, 2006.

ELLEBEDY, A. H.; WEBBY, R. J. Influenza vaccines. *Vaccine*, Amsterdam, v. 27, n. Suppl 4, p. D65-68, 2009.

FINE, P. E. M.; MULHOLLAND, K. Community immunity. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (eds.). *Vaccines*. 6. ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2012. p. 1395-1412.

FINN, T. M.; EGAN, W. Vaccine additives and manufacturing residuals in the United States: licensed vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (eds.). *Vaccines*. 6. ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2012. p. 71-79.

GARCON, N.; HEM, S.; FRIEDE, M. Evolution of adjuvants across the centuries. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (eds.). *Vaccines*. 6. ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2012. p. 58-70.

- GOMEZ, P. L.; ROBINSON, J. M.; ROGALEWICZ, J. A. Vaccine manufacturing. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (eds.). *Vaccines*. 6. ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2012. p. 47-57.
- GREENHAWT, M. J. *et al.* Administering influenza vaccine to egg allergic recipients: a focused practice parameter update. *Annals of allergy, asthma & immunology*, McLean, v. 106, n. 1, p. 11-16, 2011.
- GROHSKOPF, L. A. *et al.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza Season. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, Atlanta, v. 66, n. 2, p. 1-20, 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6602a1.htm#T2_down>. Acesso em: 10 nov. 2021.
- HAYNEY, M. S. Recognition and management of anaphylaxis to vaccines. *Journal of the American Pharmacists Association*, Washington, v. 51, n. 2, p. 314-315, 2011.
- JOHANSSON, S. G. O. *et al.* 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*, St. Louis, v. 113, n. 5, p. 832-836, 2004.
- KELSO, J. M. *et al.* Adverse reactions to vaccines. *Annals of allergy, asthma & immunology*, McLean, v. 103, n. 4, Suppl 2, p. S1-S14, 2009.
- KROGER, A. T.; ATKINSON, W. L.; PICKERING, L. K. General Immunisation Practices. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (eds.). *Vaccines*. 6. ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2012. p. 88-112.
- MIGUEL, A. G. (coord.). *Guia de vacunas en la oficina de farmacia*. Espanha: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos, 2008.
- MOXON, E. R.; SIEGRIST, C. A. The next decade of vaccines: Societal and scientific challenges. *Lancet*, London, v. 378, n. 9788, p. 348-59, 2011.
- NATIONAL CENTER FOR IMMUNIZATION AND RESPIRATORY DISEASES. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, Atlanta, v. 60, n. 2, p. 1-64, 2011.
- NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. *Vaccines*. 2020. Disponível em: <<https://www.niaid.nih.gov/research/vaccines>>. Acesso em: 10 nov. 2021.
- SADANAND, S. Vaccination: The present and the future. *The Yale journal of biology and medicine*, New Haven, v. 84, n. 4, p. 353-359, 2011.
- SALVADOR, A. *et al.* An overview on the field of micro-and nanotechnologies for synthetic PEPTIDE-based vaccines. *Journal of drug delivery*, Cairo, v. 2011, p. 181646, 2011.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. *Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais – 2021-2022*. 2021. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>>. Acesso em: 08 out. 2021.
- _____. *COVID-19 Perguntas e Respostas sobre as vacinas*. Fev, 2021. Disponível em: <<https://sbim.org.br/covid-19/1456-perguntas-e-respostas>>. Acesso em: 10 nov. 2021.
- _____. *Guia de Imunização SBIm/SBI – HIV/Aids 2016-2017*. São Paulo, 2017. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/files/guia-hiv-sbim-sbi-2016-2017-160915b-bx.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2021.
- _____. *Reumatologia: Guia de Imunização SBIm/SBR*. 2015. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/files/guia-reumatossbim-sbr-141014-141205a-web.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2021.
- THE MEDICAL LETTER. Adult immunizations. *Treatment Guidelines from the Medical Letter*, [S.l.], v. 9, n. 112, p. 75-82, 2011.

CAPÍTULO 3
**ASPECTOS GERAIS DAS
PREPARAÇÕES INJETÁVEIS**

Beatriz Pinto Coelho Lott
Gabriela Moura Plácido

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- ▶ Definir preparação injetável;
- ▶ Enunciar as exigências para 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 suas funções;
- ▶ Discutir a importância das características da formulação na tolerância fisiológica à preparação injetável;
- ▶ Classificar e discutir as características das diferentes embalagens primárias dos injetáveis.

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

Fonte: adaptado de Centro Tecnológico do Medicamento (2005).

Os medicamentos podem apresentar-se sob diversas formas farmacêuticas e são administrados por diferentes vias.

Neste capítulo, vamos tratar exclusivamente de medicamentos injetáveis, que são preparações administradas por via parenteral (do grego *para enteron*, que significa “ao lado do intestino”). Eles podem ser injetados, perfundidos ou implantados em tecidos específicos, de acordo com as suas características e com o propósito do tratamento.

A utilização desta via de administração acarreta procedimentos invasivos, que podem aumentar o risco de infecção e danos para o paciente. Desse modo, deve ser utilizada apenas quando:

- outra via não for possível, por fatores relacionados com o paciente, como falta de cooperação, vômitos frequentes e estado de inconsciência, além de aspectos relacionados ao medicamento (intolerância, inativação ou falta de absorção);
- pretende-se uma ação rápida do medicamento;
- pretende-se aumentar a adesão ao tratamento por reduzir o número de tomadas, como é o exemplo de anticoncepcionais injetáveis.

3.1 EXIGÊNCIAS PARA MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

As formas parenterais diferem de outras formas farmacêuticas, pelo fato de serem administradas diretamente num tecido do corpo. A produção dessas preparações obedece a um rigoroso controle da pureza e da qualidade do princípio ativo e de excipientes. Sua manipulação e administração exigem o cumprimento de normas de higiene e assepsia, com o intuito de proteger o paciente de contaminantes físicos, químicos e biológicos (AKERS, 2013).

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

A **esterilidade** é a ausência de micro-organismos; é obtida por processos de filtração, radiação ou calor.

Apirogenia diz respeito à ausência de pirogênios, substâncias produzidas por micro-organismos, geralmente polissacarídeos, que, quando injetados em seres humanos ou animais, provocam o aumento da temperatura do corpo. Os pirogênios mais potentes são endotoxinas bacterianas (PRISTA, 2003).

Para oferecer maior tolerância nos tecidos em que são administrados, é desejável que preparações aquosas tenham uma fase aquosa isotônica com o soro sanguíneo e apresentem um pH próximo de 7 (PRISTA, 2003). A **isotonia** é o estado de equilíbrio osmótico entre dois meios, no qual uma solução tem uma tensão osmótica igual à de outra solução.

Quadro 3-1. PROPRIEDADES DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS.

- Esterilidade;
- Ausência de pirogênios;
- pH adequado e tonicidade compatível com o tecido no qual são administradas;
- Isenção de partículas perceptíveis.

Fonte: Akers (2015) e Prista (2003).

Quando há desvios entre a tonicidade da solução e a do tecido no qual são administradas, deve-se levar em consideração o volume a ser injetado e a via de administração. Pequenos volumes de soluções anisotônicas provocam um risco menor para os tecidos, pois elas se misturam rapidamente com os líquidos intra e extravasculares. No caso de preparações administradas por vias como a intramuscular e a subcutânea, são aceitáveis pequenos desvios da pressão osmótica (no sentido da hipotonia ou da hipertonia), sem que se verifiquem reações nocivas

para os tecidos. Geralmente, a hipertonicidade é menos nociva para eles, uma vez que a plasmólise, contrariamente à hemólise, é reversiva. Em alguns casos, são até recomendáveis soluções ligeiramente hipertônicas, pois provocam derrame local dos fluidos, o que pode levar a uma absorção mais rápida e uniforme (PRISTA, 2003).

Quanto mais próximo do **pH fisiológico** (o pH do sangue a 37°C é próximo de 7,35) estiver o pH da solução injetável, menos dolorosa e nociva é a sua administração (PRISTA, 2003).

A existência de sistemas de tamponamento no organismo permite aceitar pequenas oscilações do pH 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, até a destruição de elementos celulares por necrose (PRISTA, 2003).

Para as vias intramuscular e subcutânea, considera-se aceitável um intervalo de pH compreendido entre 5,5 e 8 (PRISTA, 2003).

Sublinha-se, contudo, que questões relacionadas com a solubilidade do princípio ativo, com a sua estabilidade ou até com a sua ação farmacológica podem exigir formulações que apresentem valores de pH mais extremos. Preparações que contenham algumas insulinas, 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 (PRISTA, 2003).

Assim como ocorre com a isotonicidade, alterações do pH da preparação injetável em relação ao pH fisiológico devem considerar o volume a ser injetado. Quando ele é pequeno, o afastamento do pH não leva a reações graves, pois sistemas de tamponamento dos tecidos e sangue compensam facilmente o desvio. Já a administração de grandes volumes pode alterar intensamente o equilíbrio fisiológico (PRISTA, 2003).

3.2 APRESENTAÇÃO DAS PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

As preparações para administração parenteral podem classificar-se quanto à sua natureza química (p. ex. analgésicos, anti-inflamatórios) e quanto à sua natureza biológica (p. ex. vacinas). Existem apresentações prontas para administrar e outras cuja reconstituição deve ser prontamente feita antes da administração. Também há diferentes formas farmacêuticas entre as preparações injetáveis disponíveis (PRISTA, 2003).

Na Tabela 3-1, há exemplos de preparações de medicamentos injetáveis disponíveis nas farmácias, que podem ser dispensados e/ou administrados nestes estabelecimentos.

O Quadro 3-2 resume definições relevantes a respeito das preparações injetáveis.

Tabela 3-1. EXEMPLOS DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS.

TIPO DE PREPARAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA	EXEMPLOS
Pronta para administrar	Implantes*	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etonogestrel ➤ Acetato de gosserelelina
	Solução injetável	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Butilbrometo de escopolamina ➤ Enoxaparina ➤ Insulina regular
	Suspensão injetável	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Acetato de metilprednisolona ➤ Insulina NPH
Para reconstituir	Pó e diluente para solução injetável	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ceftriaxona ➤ Pantoprazol
	Pó e veículo para suspensão injetável	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Risperidona suspensão injetável de liberação prolongada ➤ Succinato sódico de metilprednisolona

* Designados em inglês por *pellets*.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

Quadro 3-2. DEFINIÇÃO DE SOLUÇÃO, SUSPENSÃO, EMULSÃO, IMPLANTE E PÓ PARA USO PARENTERAL.

SOLUÇÃO

“É a forma farmacêutica líquida, límpida e homogênea, que contém um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou numa mistura de solventes miscíveis”.

SUSPENSÃO

“É a forma farmacêutica líquida, que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis”.

EMULSÃO

“É a forma farmacêutica líquida de um ou mais princípios ativos, que consiste de um sistema de duas fases que envolvem pelo menos dois líquidos imiscíveis, e na qual um líquido é disperso na forma de pequenas gotas (fase interna ou dispersa) através de outro líquido (fase externa ou contínua). Normalmente é estabilizada por meio de um ou mais agentes emulsificantes”.

IMPLANTE

“Forma farmacêutica sólida, estéril, contendo um ou mais princípios ativos, e de tamanho e formato adequados para ser inserido em um tecido do corpo, a fim de liberar o(s) princípio(s) ativo(s), por um período prolongado de tempo. É administrado por meio de um injetor especial adequado ou por incisão cirúrgica”.

continua na próxima página >

PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

“Pó estéril, destinado à adição subsequente de líquido para formar uma solução”.

Quando preparado por liofilização, processo que envolve a remoção de água dos produtos pelo congelamento a pressões extremamente baixas, é denominado pó liofilizado para solução injetável.

PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

“Pó estéril, destinado à adição subsequente de líquido para formar uma suspensão”.

Quando preparado por liofilização, processo que envolve a remoção de água dos produtos pelo congelamento a pressões extremamente baixas, é denominado pó liofilizado para suspensão injetável.

PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

“Pó estéril, destinado à adição subsequente de líquido para formar uma suspensão que oferece liberação prolongada”*.

* “Liberação prolongada: tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas, que permite pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação imediata. É obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação”.

Quando preparado por liofilização, processo que envolve a remoção de água dos produtos pelo congelamento a pressões extremamente baixas, é denominado pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada.

Fonte: adaptado de Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2011).

Preparações injetáveis prontas para administrar correspondem a formulações que se mantêm estáveis durante o seu período de validade.

Em razão da ocorrência de possíveis incompatibilidades entre constituintes de uma formulação ou de degradação significativa do princípio ativo na forma líquida, há preparações que apresentam o princípio ativo (em pós ou líquido) separado do seu solvente ou veículo. Nesses casos, a reconstituição deve ser feita de pronto, antes da administração (preparações extemporâneas) (PRISTA, 2003).

- ▶ **Nas preparações para reconstituir, em geral, o componente instável é o que se apresenta sob forma de pó.**
- ▶ **A reconstituição deve ser feita com diluente 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 os solventes ou veículos que podem ou devem ser usados (AKERS, 2013).

Além do princípio ativo, as preparações injetáveis têm na sua constituição substâncias como solventes, cossolventes, veículos e adjuvantes, cuja finalidade é melhorar ou garantir **a qualidade, a segurança, a estabilidade ou o uso** do produto final.

A natureza e as particularidades do princípio ativo são determinantes na escolha dos constituintes da formulação e na seleção da via de administração, que pode ou deve ser escolhida diante do propósito do tratamento.

Os solventes, cossolventes ou veículos das preparações líquidas podem ser aquosos ou não, e constituem, em geral, o componente de maior proporção na formulação final.

Sendo a água o líquido mais abundante do corpo humano, a sua utilização como solvente ou veículo é a melhor opção sob o aspecto fisiológico, contanto que o princípio ativo seja hidrossolúvel e estável em meio aquoso. Efetivamente, **o solvente ou veículo aquoso** mais utilizado nas preparações injetáveis é a água para injeção, que tem de cumprir exigências específicas, resumidas no Quadro 3-3 (AKERS, 2013; PRISTA, 2003).

Quadro 3-3. ESPECIFICAÇÕES DA ÁGUA PARA INJEÇÃO.

- Deve ser obtida por destilação (bidestilada, tridestilada) ou purificada por osmose inversa, de acordo com as especificações das respectivas farmacopeias;
- Deve ser estéril e sem pirogênicos;
- Não deve ter matéria orgânica e metais;
- Deve ter baixa concentração de CO₂ e pH próximo de 7.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Recorre-se 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 (PRISTA, 2003).

Os solventes ou veículos não aquosos devem atender algumas exigências (Quadro 3-4) e classificam-se em miscíveis em água e não miscíveis em água.

Quadro 3-4. ESPECIFICAÇÕES PARA SOLVENTE OU VEÍCULO NÃO AQUOSO.

➤ Ser atóxico e não irritante;
➤ Ser destituído de ação farmacológica;
➤ Manter-se constante física e quimicamente em diferentes pHs;
➤ Ter uma viscosidade que permita fácil administração;
➤ Manter fluidez em ampla faixa de temperatura;
➤ Ter ponto de ebulição alto que permita a sua esterilização;
➤ Ser miscível nos líquidos corporais e/ou ter compatibilidade com os tecidos subcutâneo ou muscular.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

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 intensamente aquoso. 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 a outros solventes (AKERS, 2013; PRISTA, 2003).

Dos **solventes ou veículos não miscíveis em água**, o grupo mais importante são os óleos. Utilizam-se para substâncias que não sejam solúveis de nenhum modo em água, nem mesmo com variação de polaridade (água/glicerina), como preparações hormonais e vitaminas lipossolúveis. Destinam-se à administração por via IM (intramuscular) ou SC (subcutânea), não podendo ser utilizados por via intravenosa (IV), exceto se emulsificados. São basicamente misturas de ésteres de glicerina e ácidos graxos, com elevada percentagem de ácidos graxos insaturados, o que lhes confere fluidez a 20°C (AKERS, 2013).

Entre os solventes ou veículos oleosos mais usados estão os óleos de amendoim, de gergelim e de algodão. Estes devem, além das exigências indicadas no Quadro 3-4, cumprir as especificações constantes no Quadro 3-5 (PRISTA, 2003).

Quadro 3-5. ESPECIFICAÇÕES PARA SOLVENTE OU VEÍCULO OLEOSO.

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

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Os adjuvantes são substâncias com funções farmacotécnicas que integram a formulação das preparações injetáveis, para permitir a fabricação e a estabilidade do medicamento, para modificar as suas propriedades organolépticas ou determinadas propriedades físico-químicas e sua biodisponibilidade (AKERS, 2013).

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

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

Tabela 3-2. EXEMPLOS DE ADJUVANTES NAS PREPARAÇÕES PARENTERAIS, SEGUNDO A SUA FUNÇÃO.

CATEGORIAS DE ADJUVANTES	FUNÇÃO	EXEMPLOS
Agentes complexantes e tensoativos	Manter ou melhorar a solubilidade.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciclodextrinas ➤ Tween 20 ou Tween 80
Sistemas-tampão	Ajustar o pH da formulação. Trazer conforto ao paciente, reduzindo a dor e a irritação tecidual.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 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)
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 etilenodiaminotetraacético.

Fonte: Akers (2013).

▶ **Não são permitidos corantes em preparações parenterais.**

3.4 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E ABSORÇÃO DE PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

A **forma farmacêutica escolhida para a preparação parenteral** é condicionada, entre outros fatores, pelo propósito do tratamento e pelas características físico-químicas do princípio ativo. Por exemplo, se o tratamento exigir um início de ação mais lento e uma resposta prolongada no tempo, deve-se evitar a utilização de soluções aquosas, sendo preferível uma suspensão ou mesmo uma forma de liberação prolongada (formas *depot*). Se o princípio ativo for instável em solução, deve ser desenvolvida uma opção, como a sua apresentação em pó para reconstituição ou em outra forma sólida estéril (*pellets*) (AKERS, 2013).

Vias de administração

A administração de preparações parenterais pode ser feita por diferentes vias, como por exemplo SC (subcutânea), IM (intramuscular), ID (intradérmica), IV (intravenosa), intra-arterial (IA) e intrarraquidiana (IR) (PRISTA, 2003).

Em alguns casos, um mesmo medicamento pode ser administrado por mais de uma via, sendo a seleção desta condicionada por fatores como a forma farmacêutica.

Conforme a Tabela 3-3, por via IV apenas podem ser administradas microemulsões, soluções aquosas ou soluções miscíveis no sangue. Não podem ser administradas na corrente sanguínea soluções oleosas, por risco de embolia, nem suspensões, por risco de obstrução de capilares pelas partículas insolúveis.

Tabela 3-3. FORMAS FARMACÊUTICAS E VIAS 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 	

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

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. A absorção ocorre por difusão simples e é dependente da função do gradiente de concentração entre o depósito do fármaco e o plasma. Assim, a taxa de absorção é limitada pela solubilidade do medicamento no líquido intersticial (AKERS, 2013; PRISTA, 2003).

Soluções aquosas

Quanto maior for a solubilidade da preparação nos fluidos biológicos, mais rápida será a absorção do fármaco. Assim, quando administradas nos tecidos 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 do princípio ativo é menor, no que resulta um 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 (PRISTA, 2003).

Outras soluções

Como já referido anteriormente, quando se verifica instabilidade, baixa solubilidade ou mesmo insolubilidade do princípio ativo em solução exclusivamente aquosa, deve-se acrescentar à formulação um co-solvente miscível com água.

A maioria dessas 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 teciduais. Porém, embora com inconvenientes, por vezes também se emprega este tipo de solvente sem estar associado à água. É o caso das soluções de glicóis, nomeadamente de propilenoglicol, que são muito 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 da administração, o que determina o depósito do princípio ativo na massa muscular e uma absorção muito lenta.

Suspensões

A administração de uma suspensão num tecido causa, em geral, a formação de um depósito da substância no local da aplicação, o que leva a uma dissolução e absorção lentas e, conseqüentemente, a uma ação prolongada do medicamento (PRISTA, 2003).

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

Quadro 3-6. VELOCIDADE DE ABSORÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS PARENTERAIS.

Solução aquosa > suspensão aquosa > solução oleosa > suspensão oleosa

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

3.5 TOLERÂNCIA À PREPARAÇÃO INJETÁVEL

O desconforto, a dor ou a inflamação que por vezes ocorrem na administração, ou nos momentos subsequentes, em geral não se devem à aplicação, mas sim às características físico-químicas do próprio fármaco ou da formulação, uma vez que os tecidos atingidos (subcutâneos e musculares) são pouco inervados (PRISTA, 2003).

Um exemplo é o incômodo doloroso no local da injeção de medicamentos como ampicilina e vitamina B₁₂ causado pelo próprio fármaco (PRISTA, 2003).

Quanto à formulação, os efeitos indesejáveis são frequentemente atribuídos às características dos veículos utilizados ou mesmo de adjuvantes (PRISTA, 2003).

O desvio do pH neutro (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 existir na formulação. A administração de suspensões (aquosas ou oleosas) pode ser mais dolorosa que a administração de soluções, pois 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 (menor dor) (PRISTA, 2003).

A absorção tecidual de preparações com solvente ou veículo oleoso é muito lenta, podendo mesmo, em certas circunstâncias, não ocorrer e levar à formação de nódulos de corpo estranho, a que se dá o nome de oleomas, abscessos frios ou abscessos assépticos (PRISTA, 2003).

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

3.6 EMBALAGEM PRIMÁRIA DOS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

Quando se preparam medicamentos injetáveis, a escolha da embalagem primária é de particular importância. Eles se apresentam em diferentes tipos (PRISTA, 2003):

- seringa preenchida (unidades de injeção descartável pré-carregadas);
- ampola;
- frasco para injetáveis, também conhecido como frasco-ampola.

Os recipientes são produzidos, sempre que possível, com material suficientemente transparente para permitir a verificação do conteúdo, salvo nos implantes e em outros casos justificados e autorizados (CENTRO TECNOLÓGICO DO MEDICAMENTO, 2005).

Os recipientes podem ser de vidro ou de plástico (como polietileno e cloreto de polivinil). O vidro pode ser incolor ou corado (frequentemente âmbar), sendo esta última opção indicada quando a preparação precisa ser protegida da ação da luz.

Qualquer que seja o material usado, deve-se garantir não só que ele é inativo, isto é, que não ocorra liberação de matéria do recipiente na preparação, mas também que não permita a difusão dos constituintes da preparação no recipiente ou por meio dele (PRISTA, 2003).

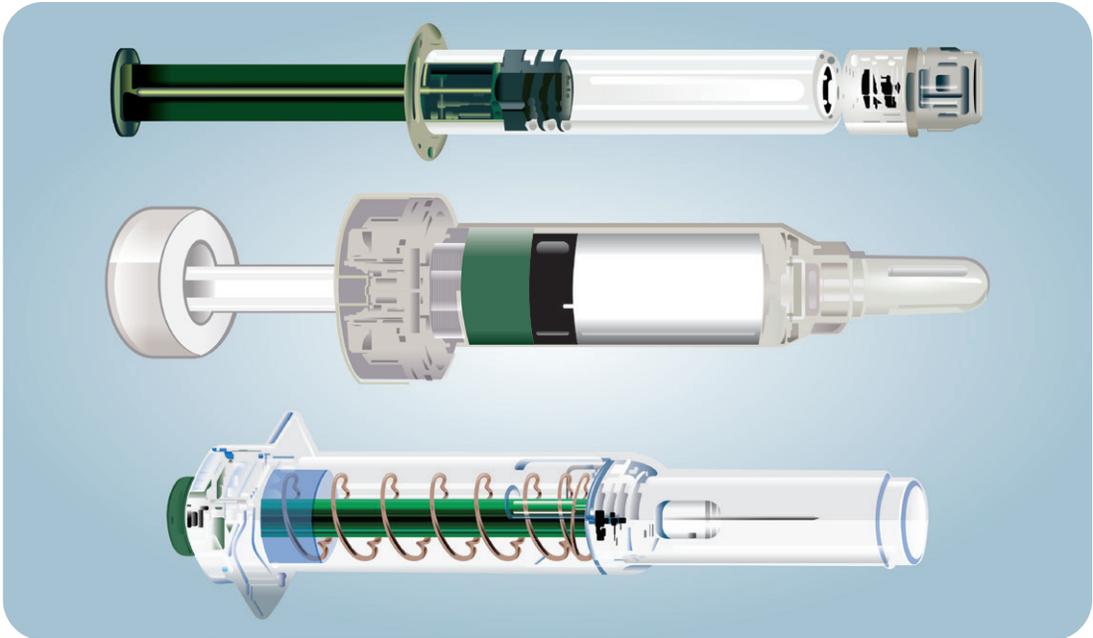
A integridade e a impermeabilidade do acondicionamento devem ainda impedir a penetração de qualquer agente contaminante e assegurar que não haja contaminação microbiológica no período de utilização da preparação, o que é obtido por meio de selagem. Quando se trata de vidro, a selagem pode ser conseguida pela fusão ou usando uma tampa de borracha, teflon ou elastômero, permitindo, neste último caso, que a retirada de todo o conteúdo ou de parte dele ocorra sem remoção da tampa (PRISTA, 2003).

Seringas preenchidas, também descritas como seringas pré-carregadas (Figura 3-1), são recipientes que contêm uma dose única do medicamento a administrar. Em geral, a dose está pronta para ser administrada, exceto se for necessário proceder-se à reconstituição. Para atender à NR 32 (Norma Regulamentadora de Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde), há seringas preenchidas que apresentam dispositivo de segurança.

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

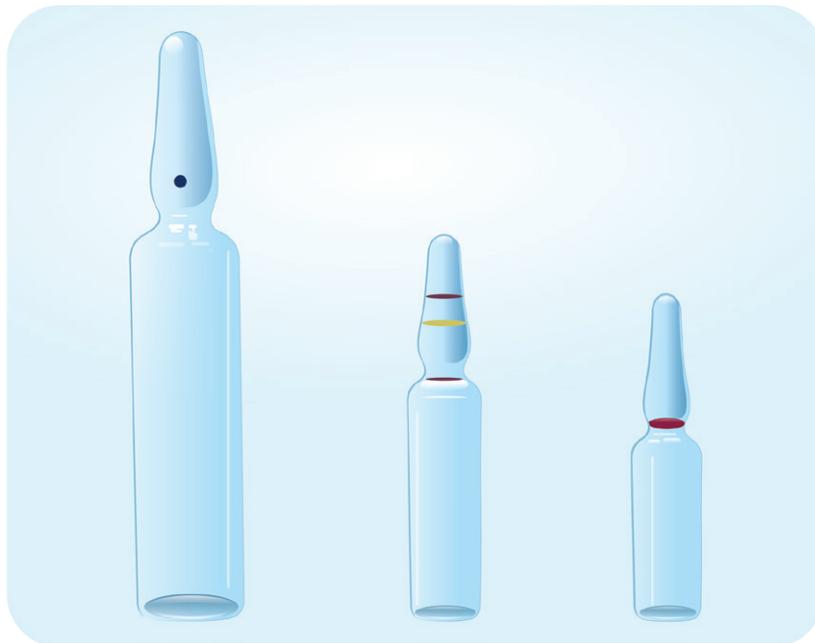
A **ampola** (Figura 3-2) é um recipiente de vidro com gargalo, fechado por fusão, e concebido para ser quebrado com uma leve pressão. Acondiciona um conteúdo líquido, em dose única, pronto para administrar. Também pode conter um veículo ou solvente para reconstituição. Um anel colorido ao redor do gargalo ou um ponto num local específico são sistemas usados para indicar onde a ampola foi previamente entalhada (Figura 3-2), mostrando o local onde se deve colocar os dedos para que a quebra aconteça com maior facilidade. Em condições normais, o seu conteúdo é facilmente aspirável. Está disponível em tamanhos que variam de 1 a 10 ou mais mililitros.

Figura 3-1. SERINGAS PREENCHIDAS.



Fonte: autoria própria.

Figura 3-2. AMPOLAS E SISTEMAS USADOS PARA AUXILIAR A ABERTURA DA AMPOLA.



Fonte: autoria própria.

O frasco-ampola (Figura 3-3) é utilizado quando as substâncias nele contidas, líquido ou pó, exigem tratamento térmico depois do acondicionamento (p. ex., esterilização ou liofilização). Pode conter dose única ou doses múltiplas de medicamento. Trata-se de um recipiente selado com uma tampa de borracha, envolvido por um selo de alumínio que pode ser recoberto por uma capa plástica (PRISTA, 2003).

Figura 3-3. FRASCO-AMPOLA.



Fonte: autoria própria.

Uma vez que o acondicionamento do medicamento no frasco é feito sob vácuo, forma-se um sistema fechado. Para auxiliar a retirada da preparação, deve-se proceder injeção de volume de ar correspondente à dose a administrar.

Os frascos de dose única geralmente não contêm conservantes. Por esta razão, é uma exigência que sejam usados prontamente depois da abertura e descartados em seguida. As preparações de veículo aquoso acondicionadas em frasco-ampola multidoses (que será usado várias vezes) contêm geralmente um conservante apropriado para prevenir a contaminação da preparação durante a aspiração das várias doses.

Ao usar um frasco-ampola multidoses, deve-se conferir a validade da preparação depois de sua abertura. Esta informação deve ser consultada nas referências técnicas dos fabricantes. Recomenda-se anotar no rótulo a data em que o frasco foi aberto.

- ▶ **A semelhança entre frascos de diferentes vacinas e de outros injetáveis é uma importante causa de erros de medicação por trocas. Dois casos recentes chamam a atenção, um ocorrido em 2016, em que houve troca de frasco de vacina da gripe por frasco de insulina, e outro, em 2017, com aplicação da vacina contra febre amarela no lugar da vacina tríplice viral.**
- ▶ **Para prevenir erros de administração de vacinas, deve-se instituir as seguintes recomendações para reduzir, dificultar ou eliminar a possibilidade de troca de embalagens primárias:**

Armazenar vacinas separadas dos demais medicamentos e usar formas de identificação diferenciadas para evitar trocas;

Utilizar etiquetas de alerta que diferenciem as vacinas nos locais de armazenamento, dentro e fora da geladeira;

Checar antes do preparo e da administração. Para isso, ler o rótulo atentamente antes do preparo e solicitar que o acompanhante ou paciente confira junto com o profissional responsável pelo preparo e administração;

Informar os profissionais de saúde, divulgando os riscos de troca entre diferentes embalagens primárias de vacinas e de outros medicamentos.

Fonte: Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (2017).

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos*. Brasília: Anvisa, 2011.

AKERS, M. J. Parenteral preparations. In: ALLEN JR., L. V. (Coord.). *Remington: The science and practice of pharmacy*. 22. ed. Londres: The Pharmaceutical Press, 2013.

CENTRO TECNOLÓGICO DO MEDICAMENTO. *Formulário Galênico Português*. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias, 2005. v. 2.

CENTRO TECNOLÓGICO DO MEDICAMENTO. *Formulário Galênico Português*. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias, 2001. v. 1.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. *Atenção, Profissionais de Saúde! Previna a troca de frascos de vacina!* Belo Horizonte, 2017.

PLÁCIDO, G. M.; GUERREIRO, M. P. (coord.). *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos: uma abordagem prática*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2015. 260 p. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf>. Acesso em: 13/08/2021.

PRISTA, L. V. N.; MORGADO, R.; ALVES, A. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 7. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

Bibliografia adicional

DINIS, A. P. *Guia de preparação e administração de medicamentos por via parentérica*. [S.l.: s.n.], 2010.

Disponível em: <http://www.injectaveis.com/vias_administracao.html>. Acesso em: maio 2014.

FALCÃO, A. J. Farmacocinetica. In: GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, P. (Coords.). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 5. ed. Lisboa: Porto Editora, 2006.

NEUTEL, F. *DCI/DFT Vademecum – DCI em português*. Lisboa: Infarmed, 2005.

POTTER, P. *et al. Fundamentals of nursing*. 8. ed. [S.l.]: Mosby, 2014.

CAPÍTULO 4

ANAFILAXIA RELACIONADA A MEDICAMENTOS

Gabriel Rodrigues Martins de Freitas
Leonel Augusto Morais Almeida
José Ruben de Alcântara Bonfim
Filipa Semedo
Filipe Inácio
Ana Cláudia Carvalho Gouveia
Mara Pereira Guerreiro

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- ▶ Definir anafilaxia;
- ▶ Descrever os mecanismos indutores de anafilaxia e agentes desencadeantes;
- ▶ Considerar a epidemiologia de reações anafiláticas, designadamente as que dizem respeito a medicamentos;
- ▶ Discutir a apresentação clínica da anafilaxia;
- ▶ Apresentar os fatores de risco relativos à anafilaxia grave e fatal.

Existem várias definições de anafilaxia. Uma delas está no Quadro 4-1. É importante salientar que a anafilaxia é uma das reações agudas sistêmicas que podem ocorrer na sequência de administração de vacinas e de outros produtos injetáveis. Embora menos frequente que outras reações como a vasovagal, pode provocar risco de morte. A literatura técnico-científica tem consenso quanto à necessidade de todos os profissionais da saúde que administram vacinas (e outros medicamentos injetáveis) estarem alertas no sentido de reconhecerem manifestações clínicas sugestivas de anafilaxia e assim atuarem de pronto.

Quadro 4-1. DEFINIÇÃO DE ANAFILAXIA.

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

Fonte: Lieberman *et al.* (2010).

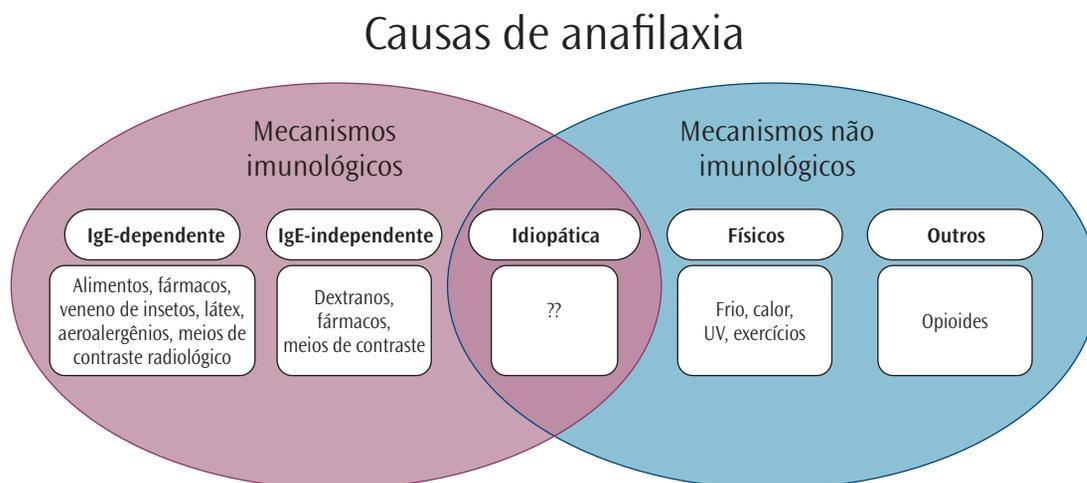
4.1 FISIOPATOLOGIA

Tradicionalmente, o termo anafilaxia é empregado para descrever uma reação imunológica, especialmente a mediada pela imunoglobulina E (IgE). O termo anafilactóide refere-se à ocorrência clinicamente semelhante à anafilaxia, porém sem a mediação da classe de imunoglobulinas. Entretanto, apesar de apresentarem etiologias diferentes, diagnóstico e manejo clínico não diferem entre ambas as reações, que podem causar óbito. Em 2003, a *World Allergy Organization* – WAO propôs nova nomenclatura, substituindo o termo reações anafilactóides por anafilaxia não alérgica. Eventos anafiláticos não imunológicos podem ser considerados sinônimos do termo anafilactóide, e os eventos imunológicos foram classificados em subcategorias, de mediados e não mediados por IgE. No entanto, existem problemas com essa terminologia e, até o momento, o termo anafilactóide, que foi incorporado ao léxico, permanece em uso.

Na maioria dos casos, as reações anafiláticas envolvem mecanismos imunológicos mediados por IgE contra o agente desencadeante (Figura 4-1). O mecanismo IgE-dependente (Figura 4-2) tem início na produção de IgE específica que se liga a receptores de alta afinidade para a IgE (FcεRI), existentes na superfície de mastócitos e basófilos, formando um complexo alérgeno-IgE-FcεRI, que permanece fixado à membrana celular. A fase efetora da reação anafilática ocorre a partir de um novo contato do indivíduo com um alérgeno, que se liga então ao complexo IgE-FcεRI, promovendo a ativação e a degranulação de mastócitos e basófilos, com a liberação de mediadores inflamatórios, como histamina e leucotrienos, além de citocinas, como IL-4 e IL-13. Já a reação anafilática que ocorre por via independente do envolvimento de IgE pode ser desencadeada por imunocomplexos, ativação da cascata do complemento ou da cascata da coagulação.

As reações anafiláticas podem ainda ser induzidas por mecanismos não imunológicos, por meio da ativação direta dos mastócitos, seguida de sua degranulação. Nestes casos, incluem-se fatores físicos, como o calor ou o frio, e fármacos, como os opioides e a vancomicina. Em muitos casos, a anafilaxia é idiopática, não sendo possível identificar um agente desencadeante, mesmo após extensa investigação, que pode incluir análise de IgE sérica específica para substâncias alérgicas ou ainda testes cutâneos. A anafilaxia idiopática constitui, portanto, um diagnóstico de exclusão.

Figura 4-1. MECANISMOS INDUTORES DA ANAFILAXIA E AGENTES DESENCADEANTES.



Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015) com base em Simons *et al.* (2011).

Com relação aos fármacos, estes podem induzir reações anafiláticas por diversos mecanismos (Tabela 4-1).

Tabela 4-1. EXEMPLOS DE FÁRMACOS RELACIONADOS A REAÇÕES ANAFILÁTICAS.

MECANISMO IMUNOLÓGICO MEDIADO POR IgE	MECANISMO IMUNOLÓGICO NÃO MEDIADO POR IgE	MECANISMO NÃO IMUNOLÓGICO
> AINEs	> AINEs	> Analgésicos opioides
> Anticorpos monoclonais	> Anticorpos monoclonais	> Vancomicina
> Anestésicos	> Dextranos	
> Penicilinas	> Vacinas	
> Cefalosporinas		
> Quinolonas		
> Vacinas		

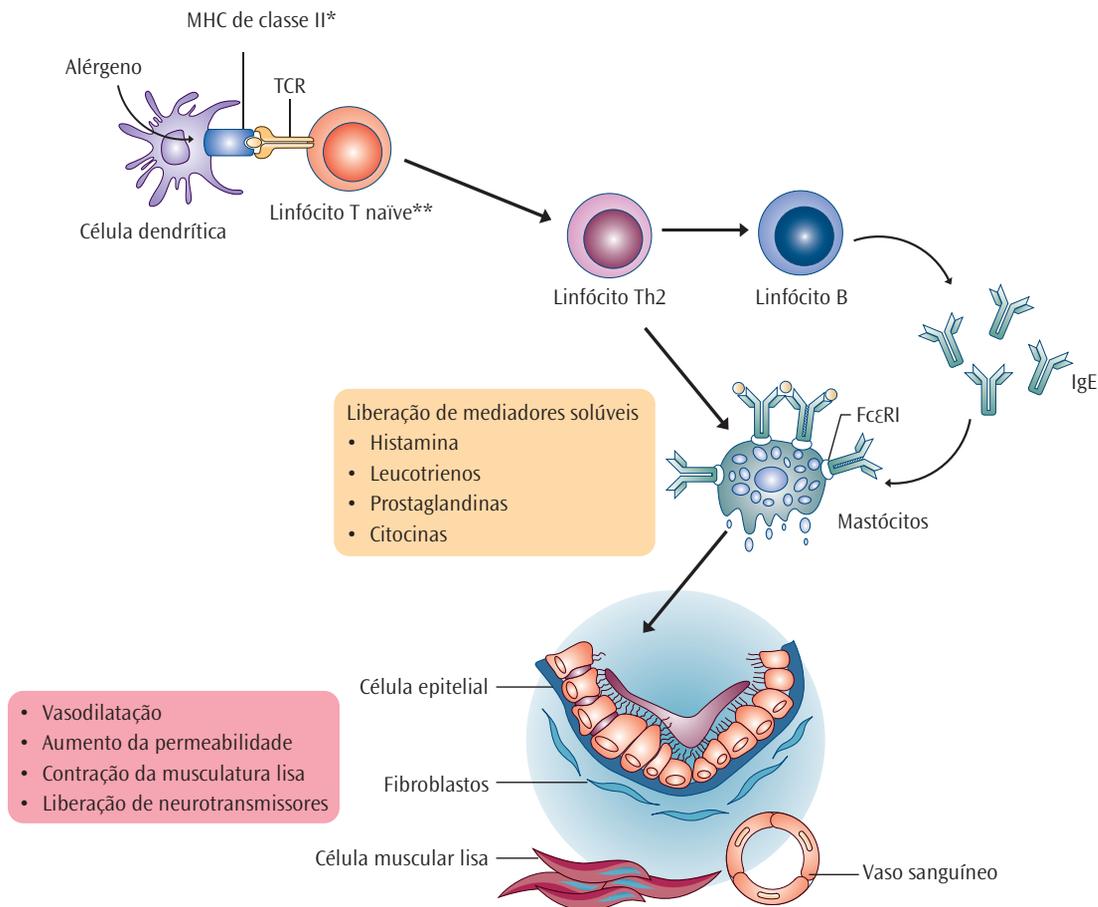
Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Quanto ao mecanismo, as reações anafiláticas relacionadas a fármacos são mediadas por IgE específica e ocorrem depois de contato do fármaco com o sistema imunológico, pela ligação de anticorpos IgE na superfície de mastócitos/basófilos, e o subsequente desencadeamento da liberação de mediadores inflamatórios que induzem o episódio. Em geral, os indivíduos reagem a concentrações terapêuticas ou até a concentrações muito baixas do medicamento. Algumas dessas reações mediadas por IgE podem acontecer depois de um período mais longo, por exemplo, quando os metabólitos do fármaco são os causadores do problema. Sob o aspecto de administração do fármaco, todas as vias podem levar à reação anafilática; no entanto, as reações tendem a ser mais graves quando o agente é administrado por via parenteral.

O risco de anafilaxia induzida por medicamentos aumenta com a idade e provavelmente está relacionado ao aumento de seu uso. Infelizmente, a maioria dos pacientes com reações fatais não tem antecedentes de hipersensibilidade a fármacos. Ainda não há como avaliar riscos específicos para reações mediadas por fármacos, exceto a idade. Alguns estudos detalham os principais medicamentos causadores de anafilaxia. Desses, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são os mais comuns, seguidos por penicilinas betalactâmicas. Além disso, há número crescente de notificações de anafilaxia com a utilização de medicamentos biológicos, incluindo cetuximabe e etanercepte. Embora as reações mais comuns aconteçam com AINEs, as mais graves geralmente acontecem com as penicilinas mencionadas, sendo a amoxicilina muito relacionada a estes casos.

Pode-se observar na Figura 4-2 os agentes que intervêm na anafilaxia e as manifestações clínicas relacionadas. Os eventos fisiopatológicos dependentes da liberação desses agentes mediadores levam ao espasmo do músculo liso (de brônquios, coronárias e trato gastrointestinal), aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, estimulação de terminações nervosas com ativação reflexa de vias eferentes vagais e depressão miocárdica. Assim, podem surgir sinais e sintomas como eritema, urticária e angioedema, sibilos e redução da pressão arterial, podendo desencadear choque tanto distributivo, quando o volume sanguíneo é anormalmente deslocado no sistema vascular, quanto choque hipovolêmico, caracterizado por falha do sistema circulatório em manter um volume adequado de sangue nos órgãos vitais. A contração do músculo liso gastrointestinal pode provocar náuseas, vômitos e diarreia. A isquemia miocárdica pode igualmente ser uma consequência.

Figura 4-2. MEDIADORES SOLÚVEIS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA ANAFILAXIA POR IgE.



Fonte: adaptado de Cookson (2004) e Holgate e Polosa (2008).

*MHC – Major histocompatibility complex, complexo principal de histocompatibilidade.

**Linfócito T naíve – linfócito T virgem, não ativado por contato com antígeno.

A Tabela 4-2 apresenta a atividade fisiopatológica de mediadores que são relevantes na anafilaxia. Muitos deles são capazes de levar à ativação de outras vias inflamatórias. A cininogenase mastocitária e a calicreína basofílica podem ativar o sistema cinina. A triptase pode ativar a cascata do complemento, clivando o fibrinogênio, com potenciais consequências clínicas, como angioedema, hipotensão e coagulação intravascular disseminada. As quimioquinas têm a capacidade de prolongar e aumentar a reação por ativação de eosinófilos 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. > Aumento da produção de muco. > Vasodilatação. > Aumento da permeabilidade vascular. > Ativação de neurônios 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 degranulação mastocitária. > Clivagem de neuropeptídeos. > Conversão da angiotensina I em II.
Heparina, sulfato de condroitina.	<ul style="list-style-type: none"> > Anticoagulante. > Inibição do complemento. > Ligação de fosfolipase A2. > Quimiotaxia de eosinófilos.
Quimioquinas, 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"> > Induz produção de fator ativador de plaquetas.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

De outro lado, há mediadores que se contrapõem aos eventos fisiopatológicos da anafilaxia. A heparina modula a atividade da triptase, inibindo a coagulação, além de impedir a ativação do complemento. A quimase converte a angiotensina I em angiotensina II, independentemente 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 em fase mais tardia, condicionando a resposta bifásica (Quadro 4-2) que pode surgir em uma reação anafilática.

Quadro 4-2. ANAFILAXIA BIFÁSICA.

- Anafilaxia bifásica é a recorrência de manifestações após aparente resolução do episódio anafilático inicial, sem que haja exposição adicional ao agente desencadeante. Ocorre em cerca de 1/5 dos episódios de anafilaxia, tipicamente 8 a 10 horas após a resolução inicial de manifestações, embora estejam descritas recorrências em até 72 horas.

Fonte: Simons *et al.* (2011).

A reação anafilática costuma ocorrer dentro de segundos a minutos da exposição ao agente causal. Contudo, algumas reações ocorrem mais tarde. Os episódios de anafilaxia podem ter surgimento rápido e ser unifásicos; ter aparecimento tardio (além de 30 minutos) ou, ainda, ser bifásicos. Nas reações bifásicas, que têm um período livre de sintomas, segue-se a reação tardia, com o recrudescimento de sinais e sintomas, independentemente de nova exposição ao agente desencadeante. As reações bifásicas são mais frequentes na anafilaxia relacionada a alimentos.

Os diversos mediadores implicados na reação anafilática têm ações sobrepostas e com importância clínica semelhante, e podem contribuir para o desenvolvimento de choque anafilático (Quadro 4-3). Todavia, para que se desenvolva, são necessários mecanismos mais complexos, que causam hipotensão e vasoplegia. No choque anafilático há profunda redução do tônus vascular e extravasamento de fluidos.

Quadro 4-3. CHOQUE ANAFILÁTICO.

- Embora sejam tidos como sinônimos, anafilaxia e choque anafilático não têm a mesma significação. Choque é o estado de hipóxia celular e tecidual por redução da oferta de oxigênio e/ou aumento de seu consumo, ou utilização inadequada de oxigênio. Isso ocorre mais comumente quando há insuficiência circulatória manifestada como hipotensão, isto é, perfusão tecidual reduzida, em razão de redução do volume sanguíneo, do débito cardíaco ou da redistribuição de sangue – o que resulta em volume circulante efetivo inadequado. O fenômeno acarreta metabolismo celular alterado, morte celular e disfunção ou falha de órgãos e sistemas.

Fonte: Bacon *et al.* (2008).

Existem quatro tipos de choque de real interesse quanto ao enfoque terapêutico:

1. hipovolêmico: mais comum, tem como causa principal a perda de líquido da circulação vascular, com insuficiência de volume circulatório;
2. cardiogênico: é provocado pela incapacidade do coração de impulsionar, efetivamente, o sangue para os vasos. Tende a ocorrer por lesão da musculatura cardíaca, em geral resultado de infarto do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca e lesões valvares;
3. distributivo: associa-se à hipovolemia relativa, consequência da dilatação de vasos e diminuição da resistência vascular periférica (p.ex.: choque séptico, anafilático ou neurogênico);
4. obstrutivo: o fluxo sanguíneo encontra-se, de algum modo, obstruído, com impedimento da circulação (p.ex.: tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo, embolismo pulmonar e estenose aórtica).

A ocorrência concomitante de choque hipovolêmico e distributivo leva à diminuição do retorno venoso ao coração (Tabela 4-3). A revisão de Brown (2007) indica a depressão da função miocárdica, havendo então um componente de choque cardiogênico.

Tabela 4-3. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS NO CHOQUE ANAFILÁTICO.

Extravasamento de fluido.	> Hemoconcentração, hipovolemia, diminuição do retorno venoso, que leva à diminuição das pressões de enchimento e à redução do débito cardíaco.
Vasodilatação.	> Diminuição do retorno venoso.
Alteração da contração miocárdica e redução do retorno venoso.	> Diminuição do débito cardíaco.
Bradycardia relativa.	> Diminuição do débito cardíaco.
Aumento transitório da resistência vascular pulmonar.	> Diminuição do débito cardíaco pela obstrução do retorno venoso às câmaras cardíacas esquerdas.
Dilatação arteriolar precoce.	> Aumento da pressão de pulso e hipotensão.
Contração arteriolar tardia.	> Aumento da resistência vascular sistêmica.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

4.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência da anafilaxia é desconhecida, apresentando variações de acordo com as regiões pesquisadas em todo o mundo. Uma revisão sistemática sobre a epidemiologia da anafilaxia na Europa, por Panesar *et al.* (2013), concluiu que a taxa de incidência variava entre 1,5 e 7,9 a cada 100 mil pessoas por ano. Este trabalho indica que a incidência da anafilaxia parece estar aumentando, podendo decorrer de fatores como alterações na definição clínica ou dos critérios de coleta de dados, e não necessariamente de um aumento no número de episódios.

Estudos epidemiológicos em vários países assinalam ainda que 1 em cada 200 atendimentos em serviços de emergência requer tratamento de reações de anafilaxia, desde urticárias leves até casos graves. De acordo com resultados de Lieberman *et al.* (2006), a prevalência da anafilaxia na população geral ao longo da vida está em torno de 0,05% a 2,6%.

Nos Estados Unidos, Wood *et al.* (2014) estimaram a prevalência de anafilaxia em, pelo menos, 1,6% da população, e acreditam que esteja subestimada. Calcula-se que haja de 0,3 a 0,6 mortes/milhão de pessoas/ano provocadas por anafilaxia, sendo a causa mais importante os medicamentos, seguida por veneno de insetos e alimentos.

Apesar das diferentes taxas apresentadas, há provas suficientes de que os números de casos de anafilaxia vêm aumentando em países industriais.

No Brasil, o estudo de Tanno *et al.* (2012) indica que ocorrem 0,87 mortes/milhão de pessoas/ano, índice provavelmente abaixo da realidade em razão de subnotificação. No país, os agentes causadores de anafilaxia não diferem muito dos descritos na literatura médica internacional, sendo medicamentos, alimentos e venenos de insetos as causas mais comuns. Independentemente de estimativas, a anafilaxia não pode ser considerada um fenômeno raro, sendo claramente subestimada, por limitações no diagnóstico, no registro e na notificação. Uma das possíveis causas de subnotificação é que ainda não existe um termo específico no DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde) que abranja a situação, com a responsabilidade de coletar, processar e difundir informações sobre anafilaxia. Os casos são classificados erroneamente na lista de morbidades como “Envenenamento ou intoxicação por substâncias nocivas ou tóxicas” ou ainda “Outras causas externas que não as listadas no *site*”.

Medicamentos, alimentos e veneno de insetos (da grande ordem *Hymenoptera*: abelhas, vespas, marimbondos e formigas) são os principais desencadeantes de anafilaxia. Entre os medicamentos, os mais frequentemente envolvidos nas reações de hipersensibilidade são analgésicos, AINEs (ácido acetilsalicílico, dipirona e diclofenaco), anestésicos locais e antibióticos.

Medicamentos e picadas de insetos são os principais agentes desencadeantes de anafilaxia em adultos. Já em crianças, picadas de insetos e alimentos lideram como os principais gatilhos desta reação imunológica (SHAKER *et al.*, 2020).

Um achado relevante foi que 66,7% dos pacientes informaram reações prévias a um fármaco em episódio de anafilaxia ou da mesma classe e/ou grupo. Isso foi particularmente observado nos AINEs, ressaltando a importância do diagnóstico correto e as recomendações apropriadas. Ensina *et al.* (2010) frisaram a importância dos AINEs como causa de anafilaxia também em crianças. Estes dados chamam a atenção, em nosso meio, para a predominância de AINEs como causa de anafilaxia a fármacos, tanto em adultos como em crianças.

Outros agentes comuns desencadeantes de anafilaxia são: látex (contido em equipamentos médicos, balões de ar, preservativos) e estímulos físicos, como exercício físico e frio.

Os relaxantes musculares, como vecurônio, pancurônio e atracúrio, amplamente utilizados em anestesia geral, representam 70%-80% de todas as reações alérgicas que ocorrem durante este procedimento.

De outro lado, os quadros de anafilaxia atribuídos a vacinas são relativamente raros, podendo estar relacionados a reações à gelatina, excipiente de preparação de algumas vacinas (ex. tríplice viral), ao ovo de galinha (ex. contra a febre amarela e contra a influenza), a antibióticos contidos em algumas vacinas (ex. neomicina) e/ou a alguns dos componentes do próprio imunogênio. Kelso *et al.* (2009), que utilizaram bases de dados clínicos, estimaram um risco de anafilaxia de 0,65 a 1,53 por milhão de doses de vacinas. Com base no consumo anual dos EUA, os autores calcularam a ocorrência de 150 a 350 casos de anafilaxia induzida por vacinas, por ano.

McNeil *et al.* (2016) avaliaram a incidência de anafilaxia pós-vacinas em crianças e adultos utilizando dados do *Vaccine Safety Datalink*, um projeto de colaboração entre os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e outras organizações. Fez-se a estimativa de 1,31 casos por milhão de doses administradas. Trinta e três casos foram considerados como anafilaxia, segundo o critério de *Brighton Collaborative*, depois da administração de aproximadamente 25 milhões de doses. O risco de anafilaxia pós-exposição a alguma vacina foi de 1 ou 2 casos por milhão de doses de vacinas administradas. Vale ressaltar que a maioria dos episódios anafiláticos tem um mecanismo imunológico envolvendo IgE.

4.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os quadros anafiláticos podem cursar com múltiplas combinações de cerca de 40 sinais ou sintomas, envolvendo cinco aparelhos ou sistemas (Tabela 4-4). A anafilaxia nem sempre é fácil de reconhecer. O padrão de envolvimento de diversos sistemas é variável entre indivíduos e mesmo entre episódios de anafilaxia na mesma pessoa.

Tabela 4-4. SINAIS E SINTOMAS DA ANAFILAXIA.

APARELHO OU SISTEMA	EXEMPLO
Pele e mucosas (presentes em até 90% dos casos).	<ul style="list-style-type: none"> > Urticária, eritema, angioedema*, prurido. > Prurido, eritema e edema prioritários, eritema conjuntival, lacrimejo. > Edema dos lábios, da língua e da úvula.
Respiratório (presentes em 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**, disфонia/rouquidão. > Trato respiratório inferior: tosse, sibilos***, aumento da frequência respiratória, dispneia, constrição torácica.
Cardiovascular (presentes em até 45% dos casos).	<ul style="list-style-type: none"> > Hipotensão. > Taquicardia (pulso rápido e fraco), bradicardia (menos comum), palpitações e perda de conhecimento, parada cardiovascular.
Gastrointestinal (presentes em até 45% dos casos).	<ul style="list-style-type: none"> > Deglutição difícil, gosto metálico, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal.
Nervoso central (presentes em até 15% dos casos).	<ul style="list-style-type: none"> > Agitação, alterações do comportamento, tonturas, cefaleia, sensação de morte iminente.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015) com base em Kemp (2012), Simons & Camargo (2014) e Simons *et al.* (2011).

* 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, com obstrução na árvore traqueobrônquica, pelo paciente ou pelo profissional.

Tipicamente, a anafilaxia inclui manifestações de dois ou mais aparelhos e sistemas descritos previamente, embora possa ser diagnosticada quando exista somente hipotensão subsequente à exposição acidental a um alérgeno conhecido (p. ex., picada de inseto). Em razão de risco de morte, uma reação anafilática deve ser rapidamente tratada. O lugar de atendimento deve dispor de material adequado e uma equipe treinada para a abordagem inicial, que deve ser feita de imediato. A anafilaxia é muito provável quando um dos três critérios da Tabela 4-5 for preenchido:

Tabela 4-5. CRITÉRIOS QUANTO À POSSIBILIDADE DE ANAFILAXIA.

CRITÉRIO	SINAIS E SINTOMAS DE ALERTA
Início agudo de doença (minutos a horas), com envolvimento de pele, mucosa ou ambos (urticária generalizada, prurido ou eritema facial, edema de lábios-língua-úvula) e pelo menos uma das seguintes manifestações:	<ul style="list-style-type: none"> > comprometimento respiratório (dispneia, sibilos, broncospasmo, hipoxemia); > diminuição da pressão arterial ou sinais/sintomas relacionados à disfunção orgânica (hipotonia com colapso, síncope, incontinência de esfínteres).
Dois ou mais dos seguintes sintomas, ocorrendo rapidamente depois da exposição a um alérgeno provável para o paciente (minutos a horas):	<ul style="list-style-type: none"> > envolvimento de pele e mucosas ou ambas, urticária generalizada, prurido ou eritema facial, edema dos lábios, da língua ou da úvula); > comprometimento respiratório (p. ex., dispneia, sibilos, broncospasmo, hipoxemia); > diminuição da pressão arterial ou sinais/sintomas relacionados à disfunção orgânica (hipotonia com colapso, síncope, incontinência de esfínteres); > sinais/sintomas gastrointestinais persistentes (dor abdominal continuada e vômitos).
Diminuição da pressão arterial depois da exposição a um alérgeno conhecido para o paciente (minutos a horas):	<ul style="list-style-type: none"> > lactentes de 1 mês a 1 ano: PA sistólica < 70mmHg; > crianças de 1 a 10 anos: PA sistólica < 70mmHg + (2 x idade em anos); > crianças maiores de 11 anos e adultos: PA sistólica < 90mmHg.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015) com base em Sampson *et al.* (2006).

A apresentação temporária da anafilaxia é afetada por vários fatores (Quadro 4-4). Tipicamente, a anafilaxia caracteriza-se por início súbito (minutos a algumas horas do contato com o agente desencadeante), por rápida progressão de manifestações clínicas e por sua resolução em minutos ou horas. Não há sequência que se possa prever para o envolvimento de órgãos ou sistemas. Quanto mais precoce for o início de manifestações depois da exposição ao alérgeno, maior é a possibilidade de a reação anafilática ser grave e potencialmente fatal. A urticária¹ e o angioedema, sendo este o mais frequente, são as manifestações mais comuns da anafilaxia, mas podem estar ausentes ou serem tardias, especialmente na anafilaxia de progressão rápida.

¹ Antes classificada como afecção única, a urticária é o grupo de alterações sob um mesmo nome em razão de lesões comuns representadas por edema e eritema da derme superficial. Pode ser acompanhada, ou não, por angioedema, que é o edema da derme profunda, do tecido subcutâneo e do trato gastrointestinal (CRIADO *et al.*, 2005).

Quadro 4-4. EXEMPLOS DE FATORES QUE AFETAM A APRESENTAÇÃO TEMPORÁRIA DO QUADRO ANAFILÁTICO.**➤ Via pela qual o alérgeno entra em contato com o organismo**

Os sinais/sintomas tendem a iniciar em segundos ou minutos quando se trata de anafilaxia desencadeada por medicamentos aplicados por via parenteral. Quando for via oral, os sinais/sintomas se iniciam em minutos a 1 ou 2 horas (existem exceções como, por exemplo, a dos medicamentos ondansetrona, omalizumabe, sulfametoxazol, abacavir, lidocaína, lamotrigina, carbamazepina, em que os sinais/sintomas ocorrem tardiamente).

➤ Tipo de alérgeno envolvido

Na anafilaxia mediada por IgE, os **alérgenos** proteicos desencadeiam sinais/sintomas dentro de 1 a 2 horas a partir do contato, enquanto os outros dão origem a sintomas que tipicamente surgem entre 4 e 6 horas do contato.

Fonte: baseado em Adam, Pichler e Yerly (2011), Lieberman *et al.* (2015) e Nesrine *et al.* (2017).

A gravidade da reação anafilática é variável. Uma das classificações mais difundidas categoriza-a como leve, moderada e grave. Segundo este enfoque, a **anafilaxia leve** cursa somente com manifestações cutaneomucosas (eritema generalizado, urticária, edema periorbitário ou angioedema). No outro extremo, a **anafilaxia grave** caracteriza-se por hipóxia, hipotensão (cianose, saturação de oxigênio menor que 92%, pressão sistólica menor que 90 mmHg em adultos) e comprometimento neurológico. A reação **moderada** tem características de alteração respiratória, cardiovascular ou gastrointestinal (dispneia, estridor, chiado no peito, náusea, vômito, tontura, diaforese, aperto no peito ou na garganta ou dor abdominal).

A anafilaxia leve pode resolver-se espontaneamente por resposta compensatória endógena, que inclui mediadores como epinefrina (adrenalina) e angiotensina II, ou progredir em minutos com comprometimento respiratório e cardiovascular, e até a morte. No início de um quadro anafilático, não é possível prever a sua gravidade, progressão, duração e o aparecimento de reações bifásicas ou prolongadas (Quadro 4-5). Pensa-se que as reações bifásicas aumentem o risco de anafilaxia fatal.

Quadro 4-5. ANAFILAXIA PROLONGADA.

- Reação anafilática que pode durar horas ou dias, apesar de instituir tratamento agressivo.

Fonte: baseado em Lieberman (2020).

- ▶ **O risco de reações anafiláticas pode ser reduzido se, previamente à administração, for pesquisada a existência de antecedentes de reações de hipersensibilidade por meio de anamnese. Algumas questões para orientar esta anamnese podem ser encontradas no Capítulo 5 deste livro (Tabela 5-1) e também no modelo de prontuário apresentado no documento “Serviço de vacinação por farmacêuticos – documentação do processo de cuidado” (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2021).**

A prevenção, se possível, é o principal propósito da coleta detalhada da história do paciente e do exame físico. Estratégias simples podem ser empregadas para diminuir o risco de anafilaxia. Isso inclui a consideração da via de administração do medicamento, a identificação de pacientes com causas conhecidas de anafilaxia e a compreensão de que certos medicamentos podem causar reação cruzada e, portanto, são contraindicados. Os exames estão disponíveis e incluem testes cutâneos específicos para IgE e testes RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*), um radioimunoensaio para identificar anticorpos IgE específicos.

4.4 FATORES DE RISCO DA REAÇÃO ANAFILÁTICA GRAVE OU FATAL

De modo geral, as reações anafiláticas fatais se caracterizam por sinais/sintomas limitados a um sistema. A morte pode ocorrer por choque ou parada respiratória.

O choque é causado pela vasodilatação com redistribuição de volume e queda do retorno venoso, e a morte ocorre principalmente em indivíduos jovens e com coração sadio. A postura ereta favorece o decurso fatal. Já em indivíduos idosos ou com doença cardíaca preexistente, é mais comum o óbito por parada cardíaca decorrente de arritmia, em razão de ação miocárdica de mediadores solúveis liberados na reação anafilática.

Quando ocorre, a parada respiratória é causada por broncoespasmo grave (principalmente em pacientes com asma) ou por edema das vias aéreas superiores, levando à sufocação. A anafilaxia fatal em pessoas com asma está relacionada à alergia por alimentos. A asfixia por edema de vias aéreas superiores é mais frequente em reações a picadas de insetos e alimentos do que por medicamentos.

Vários fatores podem influir na gravidade de sinais e sintomas da anafilaxia, bem como na resposta ao tratamento. Distinguem-se ainda cofatores de exacerbação clínica, como asma, febre, estresse emocional, infecções agudas (p. ex., infecção do trato respiratório superior) e período pré-menstrual. Discutem-se, a seguir, alguns fatores de risco com mais relevância para o campo farmacêutico.

A idade é fator de risco por diferentes razões. Em lactentes e crianças de pouca idade, a anafilaxia pode ser difícil de reconhecer, nomeadamente pela incapacidade para descrever os sinais/sintomas. Importa lembrar que a medição da pressão arterial em crianças requer braçadeira de tamanho apropriado e conhecimento para interpretar os valores obtidos, que, segundo norma, são mais baixos do que nos adultos. Na comunidade, os adolescentes são vulneráveis a recorrências da anafilaxia, pela adoção de comportamentos de risco (p. ex., não evitar alérgenos). O aumento do risco de anafilaxia grave ou fatal nos idosos refere-se à existência de doença cardiovascular (conhecida ou subclínica) e fármacos utilizados no tratamento.

Figura 4-3. FATORES DE RISCO PARA A ANAFILAXIA GRAVE OU FATAL.



Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Entre as doenças intercorrentes salienta-se:

- a asma persistente é um fator de risco para a anafilaxia e está também relacionada a um aumento de risco de fatalidade, especialmente em adolescentes e 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 crônica ou pneumonia, são também fatores de risco para a gravidade ou para a fatalidade da reação anafilática em idosos;
- a infecção aguda, como infecção do trato respiratório superior, febre, estresse emocional, exercício, interrupção da rotina e período pré-menstrual também podem aumentar o risco. Com exceção do exercício físico, esses fatores amplificadores não foram sistematicamente estudados no contexto da anafilaxia.

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

São diversos os princípios ativos que podem interferir na resposta ao tratamento com epinefrina:

- bloqueadores alfa-adrenérgicos (p. ex., tansulosina): podem diminuir o efeito da epinefrina, que depende da ativação de alfa-receptores;
- bloqueadores beta-adrenérgicos (p. ex., atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol): estão descritos em numerosos casos de anafilaxia grave ou refratária ao tratamento em pessoas que fazem uso desses fármacos, incluindo a administração por via oftálmica. Nestes pacientes, o efeito betaestimulante da epinefrina endógena ou exógena no coração e no pulmão pode ser comprometido por betabloqueadores. De outro lado, ao administrar epinefrina, não há contraposição à resposta alfa-adrenérgica, o que pode levar à hipertensão paradoxal e ao risco de hemorragia cerebral;
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA): bloqueiam o efeito da angiotensina, que produz uma resposta compensatória, e inibem a degradação das cininas, que estão envolvidas no aparecimento de sinais e sintomas;
- antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminaoxidase, pelo potencial aumento dos efeitos adversos da epinefrina, impedem a recaptação ou a degradação de neurotransmissores adrenérgicos na fenda sináptica;
- medicamentos utilizados no tratamento de transtorno de déficit de atenção têm efeitos adversos semelhantes ao da epinefrina;
- etanol, AINEs e opioides podem exacerbar os sinais/sintomas da reação anafilática por causa da ativação não imunológica de mastócitos.

É importante notar que qualquer fator que induza à incapacidade para se descrever sinais/sintomas (p. ex., doenças cognitivas, redução da acuidade da visão ou audição) pode atrasar o reconhecimento da anafilaxia e, conseqüentemente, contribuir para a sua gravidade.

O consumo de álcool, de medicamentos com ação sedativa ou hipnóticos, de antidepressivos e de anti-histamínicos H1 de primeira geração pode interferir no reconhecimento dos sintomas e na capacidade de descrevê-los. Por exemplo, os sinais e sintomas cutâneos podem estar ausentes em indivíduos sujeitos à terapêutica com anti-histamínicos H1.

Durante a fase de pré-administração, é necessário realizar a coleta de dados, que é fundamental para gerir a suspeita de anafilaxia, além das doenças intercorrentes prévias à farmacoterapia. Estes dados devem ser transmitidos à emergência médica por ocasião do encaminhamento a outro serviço de saúde.

4.5 PROCEDIMENTOS DE EMERGÊNCIA EM CASO DE ANAFILAXIA

Em resumo, a anafilaxia é condição de extrema emergência, visto que pode se desenvolver muito rapidamente. Por isso, providências preventivas são indispensáveis. Antes de administrar qualquer medicamento, sobretudo injetável, é muito importante que se obtenha uma história pregressa de alergias. Quando houver risco aumentado de reação anafilática (história prévia de alergia depois do uso de um imunobiológico ou algum de seus componentes), deve-se proceder à aplicação de vacinas em ambiente hospitalar, segundo norma de administração com doses crescentes. Já em caso de alergia a ovo, alguns países dispõem de vacina contra H1N1 livre de proteína de ovo.

É preciso que o farmacêutico e seu grupo de trabalho tenham experiência com situações de emergência, iniciando pelo reconhecimento precoce de sinais e sintomas de anafilaxia, dispondo também de um roteiro de ação para estas situações. O Ministério da Saúde recomenda que toda unidade que aplique imunobiológicos (ou medicamentos) esteja equipada com medicamentos e material apropriado para atendimento rápido em emergências relacionadas a este uso. Os medicamentos deverão estar no prazo de validade, guardados em lugar acessível e à temperatura adequada. Adicionalmente, o estabelecimento deve dispor dos números de telefone mais importantes de socorro em lugar à vista de todos, como o do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), da unidade de bombeiros e do hospital mais próximo, assim como informações sobre a rua, o número e o ponto de referência próximo ao lugar onde se dará o atendimento, tornando fácil a chegada da equipe de socorro.

A base para o sucesso no tratamento de um episódio agudo de anafilaxia é a rapidez das ações. Por isso, o farmacêutico deve ser treinado e estar preparado para identificar e tratar os casos de anafilaxia o mais rápido possível. O atraso no reconhecimento pode levar a óbito por edema de glote ou colapso cardíaco. Como não é possível prever o decurso da reação anafilática, é importante tratar todas as reações, independentemente de sua gravidade.

A epinefrina é o fármaco de escolha para o tratamento, sendo os demais considerados adjuvantes. A *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) (SHAKER *et al.*, 2020), em sua última atualização, mantém a recomendação da epinefrina como primeira escolha de tratamento para os casos de anafilaxia. Embora nenhum estudo randomizado e controlado tenha sido ainda publicado, evidências indicam que a administração da epinefrina no tratamento inicial da anafilaxia apresenta resultados superiores aos anti-histamínicos H1 ou H2 e também aos corticosteroides. Esses medicamentos pertencem à segunda linha de tratamento, que deverão ser introduzidos, a critério médico, em etapas subsequentes. A falha na administração rápida de epinefrina tem sido relacionada ao aumento do risco de anafilaxia bifásica, da encefalopatia isquêmica e de óbito. Conforme já foi referido, a anafilaxia envolve geralmente manifestações de dois ou mais sistemas (p. ex., cutaneomucoso e respiratório, cutaneomucoso e cardiovascular), mas pode apresentar-se com manifestações cardiovasculares ou respiratórias, ou mesmo somente hipotensão ou reação cutaneomucosa. As orientações internacionais têm consenso em considerar que, em caso de dúvida, é geralmente preferível administrar epinefrina.

Países como Estados Unidos, Austrália, Canadá, Irlanda e Portugal, onde a oferta do serviço de vacinação em farmácias é permitida, a disponibilidade de ampolas ou canetas de epinefrina é obrigatória e sua aplicação indicada exclusivamente para o tratamento de emergência, além de outros equipamentos necessários. No Brasil, até a publicação deste livro, ainda não existem resoluções sanitárias ou do Ministério da Saúde permitindo ou regulando a disponibilidade de epinefrina em farmácias comunitárias. Também é obrigatório que o farmacêutico vacinador esteja treinado e receba aprimoramentos regulares, para identificar e manejar adequadamente a anafilaxia, incluindo o atendimento de suporte básico de vida. Baldo e Pham (2013) demonstraram, em uma análise de eventos adversos pós-vacinação em crianças na Austrália, que em 18 dos 25 (72%) casos identificados como anafilaxia foi utilizada epinefrina intramuscular.

Até o momento, existe pouca ou nenhuma informação divulgada sobre a administração de epinefrina a pacientes de risco elevado por exposição a um agente desencadeante, antes de desenvolverem sinais/sintomas, e sobre a administração a pacientes que tenham sido incorretamente diagnosticados com anafilaxia. O tratamento da anafilaxia, levando em consideração o contexto brasileiro, será amplamente discutido no Capítulo 7 deste livro.

REFERÊNCIAS

- ADAM, J.; PICHLER, W. J.; YERLY, D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *British journal of clinical pharmacology*, Oxford, v. 71, n. 5, p. 701-707, 2011. DOI 10.1111/j.1365-2125.2010.03764.x. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21480949/>>. Acesso em: 27/09/2021.
- BACON, J. *et al.* Estados de choque: avaliação e tratamento. *Revista Médica de Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 18, n. 3, Supl. 4, p. S16-S19, 2008. Disponível em: <<http://rmmg.org/sumario/110>>. Acesso em: 27/09/2021.
- BALDO, B. A., PHAM, N. H. *Drug Allergy*. Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships. Sidney, Australia: Springer, 2013. 424 p.
- BROWN, S. G. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunology and allergy clinics of North America*, Philadelphia, v. 27, n. 2, p. 165-175, 2007.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). *Serviço de vacinação por farmacêuticos* – Documentação do processo de cuidado. Brasília: CFF, 2021. 56 p.
- COOKSON, W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 4, n. 12, p. 978-988, 2004.
- CRIADO, R. F. J. *et al.* Urticárias. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, São Paulo, v. 28, n. 6, p. 273-283, 2005. Disponível em: <<http://aaai-asbai.org.br/edicoes.asp?vol=28&ano=2005>>. Acesso em: 27/09/2021.
- ENSINA, L. F. *et al.* Drug hypersensitivity in students from Sao Paulo, Brazil. *Clinics*, São Paulo, v. 65, p. 1009-1011, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322010001000014&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 27/09/2021.
- HOLGATE, S. T.; POLOSA, R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 8, n. 3, p. 218-230, 2008.
- KELSO, J. M. *et al.* Adverse reactions to vaccines. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, McLean, v. 103, n. 4, Suppl 2, p. S1-14, 2009.

LIEBERMAN, P. *et al.* Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Annals of allergy, asthma, and immunology*, McLean, v. 115, n. 5, p. 341-384, Nov. 2015.

LIEBERMAN, P. L. *Biphasic and protracted anaphylaxis*. 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/biphasic-and-protractedanaphylaxi>>. Acesso em: 20/09/2021.

_____ *et al.* Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, McLean, v. 97, n. 5, p. 596-602, 2006. Disponível em: <[https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)61086-1/pdf](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)61086-1/pdf)>. Acesso em: 20/09/2021.

_____ *et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 126, n. 3, p. 477-480e1-22, 2010. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)01004-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)01004-3/fulltext)>. Acesso em: 27/09/2021.

MCNEIL, M. M. *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 137, n. 3, p. 868-878, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452420/>>. Acesso em: 20/09/2021.

NESRINE, B. S. *et al.* Delayed anaphylactic reaction to intravenous infusion of ondansetron report of 3 cases. *Integrative Molecular Medicine*, [S.l.], v. 4, n. 2, p. 1-3, 2017. DOI 10.15761/IMM.1000273. Disponível em: <<https://www.oatext.com/Delayed-anaphylactic-reaction-to-intravenous-infusion-of-ondansetron-report-of-3-cases.php#gsc.tab=0>>. Acesso em: 21/09/2021.

PANESAR, S. S. *et al.* The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*, Copenhagen, v. 68, n. 11, p. 1353-1361, 2013.

PLÁCIDO, G. M.; GUERREIRO, M. P. (coord.). *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos: uma abordagem prática*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2015. 260 p. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmacuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf>. Acesso em: 27/09/2021.

SAMPSON, H. A. *et al.* 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*, St. Louis, v. 117, n. 2, p. 391-397, 2006. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(05\)02723-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(05)02723-5/fulltext)>. Acesso em: 21/09/2021.

SHAKER, M. S. *et al.* Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 145, n. 4, p. 1082-1123, 2020. DOI 10.1016/j.jaci.2020.01.017. Disponível em: <<https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/Anaphylaxis-2020-grade-document.pdf>>. Acesso em: 20/09/2021.

SIMONS, F. E. *et al.* World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *The World Allergy Organization journal*, Philadelphia, v. 4, n. 2, p. 13-37, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/>>. Acesso em: 22/09/2021.

TANNO, L. K. *et al.* Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy*, Copenhagen, v. 67, n. 6, p. 783-789, 2012. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/224808083_Undernotification_of_anaphylaxis_deaths_in_Brazil_due_to_difficult_coding_under_the_ICD-10>. Acesso em: 27/09/2021.

WOOD, R. A. *et al.* Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 133, n. 2, p. 461-467, 2014. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)01302-X/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)01302-X/fulltext)>. Acesso em: 20/09/2021.

Bibliografia adicional

ARMSTRONG, N. *et al.* A systematic review and cost-effectiveness analysis of specialist services and adrenaline auto-injectors in anaphylaxis. *Health technology assessment*, Winchester, v. 17, n. 17, p. 1-117, v-vi, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK260522/>>. Acesso em: 20/09/2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Anafilaxia: diagnóstico. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 59, n. 1, p. 7-17, 2013. [online]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000100004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20/09/2021.

AUN, M. V. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, New York, v. 2, n. 4, p. 414-420, 2014.

BANERJI, A. *et al.* Retrospective study of drug-induced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management, and 1-year follow-up. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, New York, v. 2, n. 1, p. 46-51, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2010.02422.x>>. Acesso em: 21/09/2021.

BEN-SHOSHAN, M.; CLARKE, A. E. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*, Copenhagen, v. 66, n. 1, p. 1-14, 2011.

BLANCA-LÓPEZ, N. *et al.* Drug- Induced Anaphylaxis. *Current Treatment Options in Allergy*, [S.l.], v. 2, p. 169-182, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40521-015-0055-z>>. Acesso em: 20/09/2021.

BOHLKE, K. *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*, Springfield, v. 112, n. 4, 815-820, 2003.

BOULET, L. P.; FITZGERALD, J. M.; REDDEL, H. K. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Current opinion in pulmonary medicine*, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 1-7, 2015.

BRAGANZA, S. C. *et al.* Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Archives of disease in childhood*, London, v. 91, n. 2, p. 159-163, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2082667/>>. Acesso em: 20/09/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 880, de 12 de julho de 2016: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH)*. Brasília-DF, 2016. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/15/MINUTA-de-Portaria-SAS-PCDT-Angioedema-05-07-2016-ATUALIZA---O.pdf>>. Acesso em: 27/09/2021.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Informe Técnico – 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza*. Brasília, abril 2019. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/fevereiro/28/Informe-Cp-Influenza-28-02-2019-final.pdf>>. Acesso em: 27/09/2021.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*. 3. ed. Brasília, 2014. 254 p. Disponível em: <https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf>. Acesso em: 27/09/2021.

BROWN, A. F. Anaphylactic shock: mechanisms and treatment. *Journal of accident & emergency medicine*, v. 12, n. 2, p. 89-100, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1342543/>>. Acesso em: 20/09/2021.

BROWN, J. C. *et al.* Lacerations and Embedded Needles Caused by Epinephrine Autoinjector Use in Children. *Annals of emergency medicine*, St. Louis, v. 67, n. 3, p. 307-315.e8, 2016.

BROWN, S. G. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 114, n. 2, p. 371-376, 2004. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(04\)01398-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(04)01398-3/fulltext)>. Acesso em: 23/09/2021.

_____; MULLINS, R. J.; GOLD, M. S. Anaphylaxis: diagnosis and management. *The Medical journal of Australia*, Pyrmont, v. 185, n. 5, p. 283-289, 2006. Disponível em: <<https://www.mja.com.au/journal/2006/185/5/2-anaphylaxis-diagnosis-andmanagement>>. Acesso em: 25/09/2021.

BURKS, A. W. Factoring PAF in anaphylaxis. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 358, n. 1, p. 79-81, 2008.

CAMPBELL, R. L. *et al.* Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, New York, v. 3, n. 1, p. 76-80, 2015.

_____; KELSO, J. M. *Anaphylaxis: Acute diagnosis*. 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-acute-diagnosis>>. Acesso em: 27/08/2021.

CAMPOS, D. *et al.* [Verbal autopsy for investigating deaths from ill-defined causes in Minas Gerais State, Brazil]. *Cadernos de saúde pública*, São Paulo, v. 26, p. 1221-1233, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2010000600015&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 27/09/2021.

CERVELLIN, G.; SANCHIS-GOMAR, F.; LIPPI, G. Adrenaline in anaphylaxis treatment. Balancing benefits and harms. *Expert opinion on drug safety*, Abingdon, v. 15, n. 6, p. 741-746, 2016.

CHENG, D. R. *et al.* Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine*, Amsterdam, v. 33, n. 13, p. 1602-1607, 2015.

CHESTER, A. H.; BORLAND, J. A. Chymase-dependent angiotensin II formation in human blood vessels. *Journal of human hypertension*, New York, v. 14, p. 373-376, 2000. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1001022>>. Acesso em: 27/08/2021.

CINGI, C. *et al.* Managing anaphylaxis in the office setting. *American journal of rhinology & allergy*, Thousand Oaks, v. 30, n. 4, p. 118-123, 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajra.2016.30.4336?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&>. Acesso em: 20/07/2021.

CORVO, M. *et al.* [Recognizing anaphylaxis in the emergency department]. *La Pediatria medica e chirurgica: Medical and surgical pediatrics*, Vicenza, v. 30, n. 1, p. 16-24, 2008.

DHAMI, S. *et al.* Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*, Copenhagen, v. 69, n. 2, p. 168-175, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12318>>. Acesso em: 27/06/2021.

DRAIN, K.; VOLCHECK, G. W. Preventing and Managing Drug-Induced Anaphylaxis. *Drug Safety*, Auckland, v. 24, n. 11, p. 843-853, 2001.

DUNN, J. D.; SCLAR, D. A. Anaphylaxis: a payor's perspective on epinephrine autoinjectors. *The American journal of medicine*, New York, v. 127, n. 1 Suppl, p. S45-50, 2014.

ERLEWYN-LAJEUNESSE, M. *et al.* Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Archives of disease in childhood*, London, v. 97, p. 487-490, 2012. Disponível em: <<https://adc.bmj.com/content/97/6/487.long>>. Acesso em: 25/05/2021.

FINKELMAN, F. D. Anaphylaxis: lessons from mouse models. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 120, n. 3, p. 506-515, 2007. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(07\)01434-0/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(07)01434-0/fulltext)>. Acesso em: 25/09/2020.

_____ *et al.* Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 115, n. 3, p. 449-457, 2005. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(05\)00022-9/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(05)00022-9/fulltext)>. Acesso em: 25/09/2020.

FRANCA, E. *et al.* Evaluation of cause-of-death statistics for Brazil, 2002-2004. *International journal of epidemiology*, London, v. 37, n. 4, p. 891-901, 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ije/article/37/4/891/738704>>. Acesso em: 22/10/2020.

GAIESKI, D. F.; MIKKELSEN, M. E. *Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults*. 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/definition-classification-etiology-and-pathophysiology-of-shock-in-adults>>. Acesso em: 28/07/2021.

GLOWANIA, A.; GOEBEL, U.; KLIMEK, L. [Management of anaphylaxis. Part 1: Causes and pathophysiology]. *HNO*, Berlin, v. 60, n. 11, p. 1019-1028, 2012.

GRABENHENRICH, L. *et al.* Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study. *PLoS one*, San Francisco, v. 7, n. 5, p. e35778, 2012. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035778>>. Acesso em: 30/07/2021.

GRAUDENZ, G. S.; CRISTÓVÃO, H. L. A epidemiologia da anafilaxia no Brasil: enquanto o CID 11 não chega. *Arquivos de Asma Alergia e Imunologia*, São Paulo, v. 2, n. 2, 2018. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=881>. Acesso em: 22/06/2021.

GREENBERGER, P. A.; DITTO, A. M. Chapter 24: Anaphylaxis. *Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies*, Providence, v. 33, n. Suppl 1, p. S80-83, 2012.

_____; ROTSKOFF, B. D.; LIFSCHULTZ, B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, McLean, v. 98, n. 3, p. 252-257, 2007.

GREENHAWT, M. J. *et al.* Administering influenza vaccine to egg allergic recipients: a focused practice parameter update. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, McLean, v. 106, n. 1, p. 11-16, 2011.

HALSEY, N. A. *et al.* Immediate hypersensitivity reactions following monovalent 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccines: reports to VAERS. *Vaccine*, Amsterdam, v. 31, n. 51, p. 6107-6112, 2013.

HAYNEY, M. S. Recognition and management of anaphylaxis to vaccines. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*, Washington, v. 51, n.2, p. 314-315, 2011.

JARES, E. J. *et al.* Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, New York, v. 3, n. 5, p. 780-788, Sep-Oct. 2015. DOI 10.1016/j.jaip.2015.05.012.

JEVON, P. Recognition and treatment of anaphylaxis in the community. *British journal of community nursing*, London, v. 15, n. 9, p. 449-453, 2010.

JOHANSSON, S. G. *et al.* 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*, St. Louis, v. 113, n. 5, p. 832-836, 2004. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(04\)00930-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(04)00930-3/fulltext)>. Acesso em: 27/09/2021.

JOHNSTONE, J. *et al.* Excess subcutaneous tissue may preclude intramuscular delivery when using adrenaline autoinjectors in patients with anaphylaxis. *Allergy*, Copenhagen, v. 70, n. 6, p. 703-706, 2015.

KASTNER, M.; HARADA, L.; WASERMAN, S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: a systematic review of the literature. *Allergy*, Copenhagen, v. 65, n. 4, p. 435-444, 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2009.02294.x>>. Acesso em: 20/03/2021.

KEMP, S. F. *et al.* Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis-a statement of the world allergy organization. *The World Allergy Organization journal*, Philadelphia, v. 1, n. Suppl 2, p. S18-26, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666145/>>. Acesso em: 27/07/2021.

- KHAN, B. Q.; KEMP, S. F. Pathophysiology of anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 11, p. 319-325, 2011.
- KITA, H.; GLEICH, G. J. Chemokines active on eosinophils: potential roles in allergic inflammation. *The Journal of experimental medicine*, New York, v. 183, n. 6, p. 2421-2426, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2192593/>>. Acesso em: 21/07/2021.
- LEE, S. *et al.* 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*, St. Louis, v. 131, n. 4, p. 1103-1108, 2013. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)00088-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)00088-2/fulltext)>. Acesso em: 21/03/2021.
- LEWIS, R. A.; AUSTEN, K. F.; SOBERMAN, R. J. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 323, n. 10, p. 645-655, 1990.
- LIEBERMAN, P. L. Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. *The American journal of medicine*, New York, v. 127, n. 1 Suppl, p. S6-11, 2014.
- _____. Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 3, p. 313-318, 2003.
- _____. *et al.* SAFE: a multidisciplinary approach to anaphylaxis education in the emergency department. *Annals of allergy, asthma, and immunology*, McLean, v. 98, n. 6, p. 519-523, 2007. Disponível em: <[https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)60729-6/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)60729-6/fulltext)>. Acesso em: 21/05/2021.
- LIEW, W. K.; WILLIAMSON, E.; TANG, M. L. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 123, n. 2, p. 434-442, 2009. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(08\)01929-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(08)01929-5/fulltext)>. Acesso em: 18/03/2021.
- LOCKEY, R. F. *Anaphylaxis*: Synopsis. April, 2019. Disponível em: <<https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/anaphylaxis-synopsis>>. Acesso em: 12/04/2021.
- LOPRINZI BRAUER, C. E. *et al.* Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, New York, v. 4, n. 6, p. 1220-1226, 2016.
- MCLEAN-TOOKE, A. P. *et al.* Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ*, London, v. 327, p. 1332-1335, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC286326/>>. Acesso em: 21/06/2021.
- MONERET-VAUTRIN, D. A. *et al.* Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*, Copenhagen, v. 60, n. 4, p. 443-451, 2005. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2005.00785.x>>. Acesso em: 18/03/2021.
- MUELLER, U. R. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 7, n. 4, p. 337-341, 2007.
- MULLA, Z. D.; LIN, R. Y.; SIMON, M. R. Perspectives on anaphylaxis epidemiology in the United States with new data and analyses. *Current allergy and asthma reports*, Philadelphia, v. 11, n. 1, p. 37-44, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020316/>>. Acesso em: 14/05/2021.
- PARISH, H. G. *et al.* A systematic review of epinephrine degradation with exposure to excessive heat or cold. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, McLean, v. 117, n. 1, p. 79-87, 2016. Disponível em: <[https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(16\)30130-2/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(16)30130-2/fulltext)>. Acesso em: 24/03/2021.

PATJA, A. *et al.* Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *The Pediatric infectious disease journal*, Baltimore, v. 19, n. 2, p. 1127-1134, 2000.

PEAVY, R. D.; METCALFE, D. D. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 8, n. 4, p. 310-315, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2683407/>>. Acesso em: 18/04/2021.

PEJLER, G. *et al.* Mast cell proteases. *Advances in immunology*, New York, v. 95, p. 167-255, 2007.

POOL, V. *et al.* Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*, Springfield, v. 110, n. 6, p. e71, 2002. Disponível em: <<https://pediatrics.aappublications.org/content/110/6/e71.long>>. Acesso em: 07/03/2021.

POURANG, D. *et al.* Anaphylaxis in a health maintenance organization: International Classification of Diseases coding and epinephrine auto-injector prescribing. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, McLean, v. 118, n. 2, p. 186-190.e1, Feb. 2017.

SHEIKH, A. *et al.* Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy*, Copenhagen, v. 64, n. 2, p. 204-212, 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2008.01926.x>>. Acesso em: 21/06/2021.

SIMONS, F. E. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 124, n. 4, p. 625-636, 2009.

_____. Anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 125, p. S161-181, 2010. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(09\)02854-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(09)02854-1/fulltext)>. Acesso em: 21/04/2021.

_____. *et al.* 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 12, n. 4, p. 389-399, 2012.

_____. *et al.* International consensus on (ICON) anaphylaxis. *The World Allergy Organization journal*, Philadelphia, v. 7, n. 1, p. 9, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500036/>>. Acesso em: 21/06/2021.

_____. *et al.* World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *International archives of allergy and immunology*, Basel, v. 162, n. 3, p. 193-204, 2013. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/354543>>. Acesso em: 10/04/2021.

_____.; SAMPSON, H. A. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 135, n. 5, p. 1125-1131, 2015. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)01324-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)01324-4/fulltext)>. Acesso em: 10/04/2021.

SOAR, J. *et al.* Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*, London, v. 77, n. 2, p. 157-169, 2008.

SOLE, D. *et al.* Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics*, São Paulo, v. 66, p. 943-947, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322011000600004&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 14/05/2021.

STONE, K. D.; PRUSSIN, C.; METCALFE, D. D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 125, p. S73-80, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2847274/>>. Acesso em: 03/06/2021.

TANG, M. L.; OSBORNE, N.; ALLEN, K. Epidemiology of anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 9, n. 4, p. 351-356, Aug. 2009.

TANNO, L. K. *et al.* Decreasing the undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil through the International Classification of Diseases (ICD)-11 revision. *Allergy*, Copenhagen, v. 72, n. 1, p. 120-125, Jan. 2017. DOI 10.1111/all.13006.

THONG, B. Y.; TAN, T. C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British journal of clinical pharmacology*, Oxford, v. 71, n. 5, p. 684-700, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3093074/>>. Acesso em: 13/08/2021.

TRANI, N. *et al.* Immediate anaphylactic death following antibiotics injection: splenic eosinophilia easily revealed by pagoda red stain. *Forensic science international*, Limerick, v. 181, n. 1-3, p. 21-25, 2008.

TURNER, P. J.; CAMPBELL, D. E. Epidemiology of severe anaphylaxis: can we use population-based data to understand anaphylaxis? *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 16, n. 5, p. 441-450, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325322/>>. Acesso em: 10/04/2021.

VOEHRINGER, D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 13, n. 5, p. 362-375, 2013.

WERNERSSON, S.; PEJLER, G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nature reviews. Immunology*, London, v. 14, n. 7, p. 478-494, 2014.

WEST, G. B.; WHITTET, T. D. Stability of adrenaline solutions; further observations on the storage of solutions in hydrochloric acid, tartaric acid, and ascorbic acid. *The Pharmaceutical journal*, London, v. 107, p. 163, 1948.

WORM, M. *et al.* Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Deutsches Ärzteblatt international*, Cologne, v. 111, n. 21, p. 367-375, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075276/>>. Acesso em: 27/04/2021.

ZHENG, F. *et al.* Methylene blue and epinephrine: a synergetic association for anaphylactic shock treatment. *Critical care medicine*, Philadelphia, v. 41, n. 1, p. 195-204, 2013.



PARTE DOIS

Administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis

CAPÍTULO 5

FASE PRÉ-ADMINISTRAÇÃO

Beatriz Pinto Coelho Lott
Renata Aline de Andrade
Leonel Augusto Morais Almeida
Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Mara Pereira Guerreiro
Gabriela Moura Plácido

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- ▶ Apresentar os elementos de acolhimento, a anamnese farmacêutica e o plano de cuidado da fase pré-administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis em estabelecimento de saúde;
- ▶ Descrever a estrutura adequada para a administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis;
- ▶ Fundamentar questões relacionadas à segurança do paciente;
- ▶ Explicar o processo de higiene das mãos e biossegurança na fase pré-administração;
- ▶ Detalhar a correta preparação de doses das vacinas e de outros medicamentos injetáveis, segundo o tipo de embalagem primária e/ou forma farmacêutica.

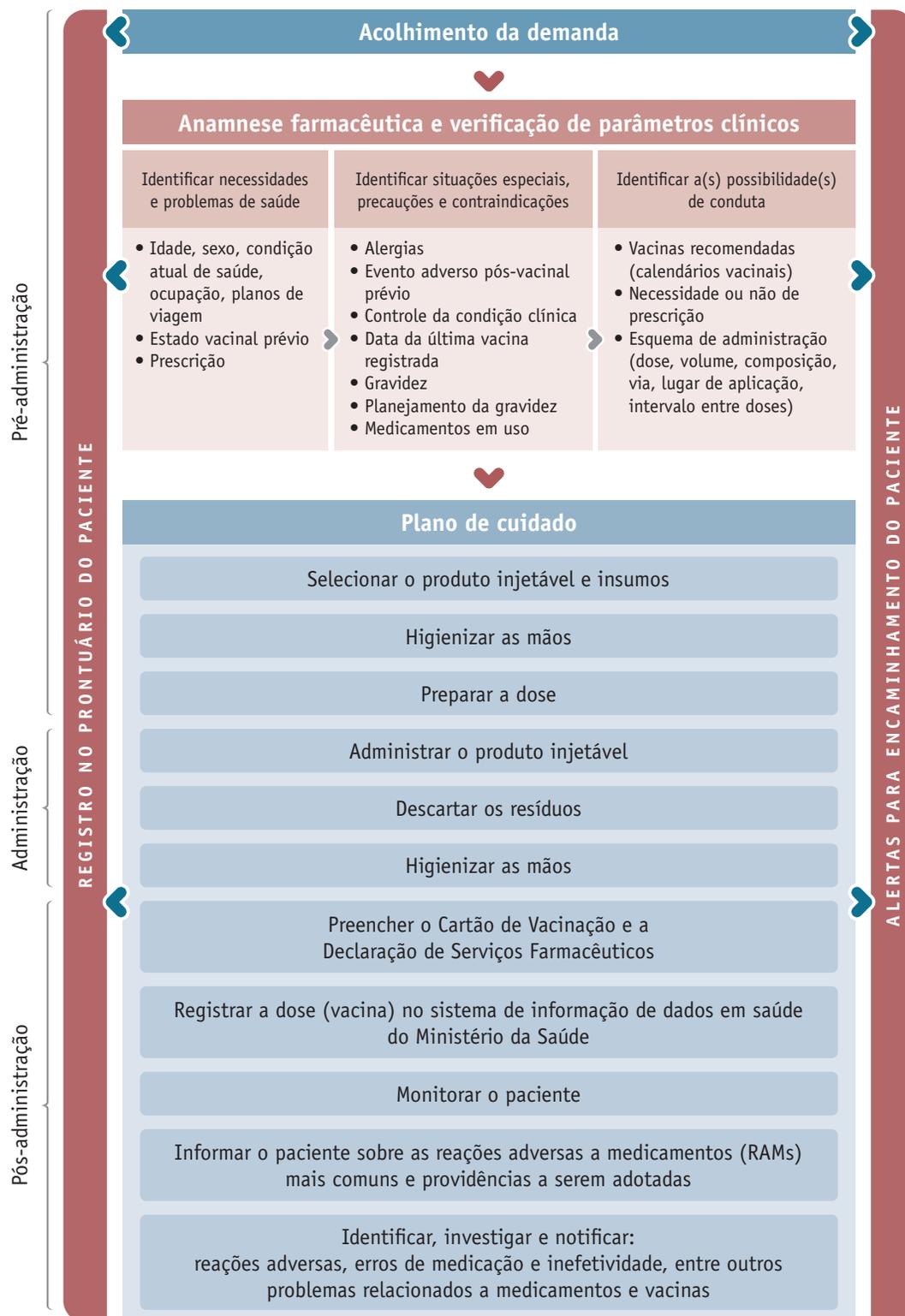
A aplicação de medicamentos injetáveis é feita em farmácias brasileiras há muitos anos. Na última década, a edição de legislações estimulou os serviços e procedimentos farmacêuticos nas farmácias e a inclusão da aplicação de vacinas acompanha esta evolução. O Capítulo 8 apresenta as legislações que regulam a aplicação de vacinas, descrevendo os requisitos estruturais, técnicos e legais mínimos para a oferta desse serviço.

Para sistematizar a administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis, serão consideradas três fases: pré-administração, administração (Capítulo 6) e pós-administração (Capítulo 7).

A administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis pode ser dividida em várias etapas (Figura 5-1), que serão discutidas ao longo dos diversos capítulos deste livro. O atendimento inicia-se com o acolhimento na área de atendimento ao público.

O procedimento de administração acontece em ambiente privativo, descrito neste livro como “sala de serviços farmacêuticos”.

Figura 5-1. ETAPAS DA ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS E DE OUTROS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.



Fonte: autoria própria.

5.1 ACOLHIMENTO DO PACIENTE

O ditado “Não há uma segunda oportunidade para uma primeira impressão” é corroborado por pesquisas. Por isso, o acolhimento é provavelmente a etapa com mais repercussão na imagem do atendimento. Por exemplo, Willis e Todorov (2006) demonstraram que, com base na aparência facial, as impressões sobre aspectos como competência, intenção agressiva e confiança eram dispostas de modo muito rápido (100 milissegundos). Um tempo maior aumentava a confiança e a diferença do julgamento dos participantes, mas estas permaneciam apoiadas na marca inicial.

Assim, justifica-se que, durante o acolhimento, sejam adotados comportamentos como:

- cumprimentar o paciente antecipadamente (p. ex.: “Bom dia, como está?”);
- identificar o motivo da visita (p. ex.: “Como posso ajudá-lo?”);
- manter contato visual;
- utilizar o nome do paciente.

É também importante lembrar que comportamentos que revelam indisponibilidade ou indiferença, como dividir a atenção ao paciente com tarefas paralelas, trabalhar no computador ou falar com colegas, funcionam como barreiras à comunicação. Quem, como cliente ou paciente, já experimentou este tipo de atendimento, sabe o quanto a situação pode desencadear insegurança, insatisfação ou irritação, e levar a comportamentos agressivos, desconfiados ou defensivos.

Qualquer atendimento realizado pode ser uma oportunidade para revisar a situação vacinal do paciente e fazer a identificação das vacinas necessárias. Nesses casos e na dispensação de medicamentos injetáveis, deve-se informar sobre a disponibilidade do procedimento de administração. Deste modo, é possível aumentar o grau de confiança do paciente e frisar vantagens como acesso, horários estendidos de atendimento e qualidade do serviço, além de reforçar o caráter de estabelecimento de saúde da farmácia.

No acolhimento, deve-se garantir um ambiente tranquilo, confortável e privativo. O profissional deve apontar os benefícios de vacinas e estar disponível para esclarecer dúvidas que o paciente e/ou familiar apresentar.

O sucesso de iniciativas ou programas de imunização depende de alguns fatores. Os estabelecimentos de saúde devem se antecipar, pois nem sempre o público-alvo procura pelas vacinas, por desconhecimento ou crenças errôneas, entre outros motivos. A baixa percepção de risco relacionado à doença, que é prevenível por vacina, e a alta preocupação relacionada aos eventos adversos podem também ser a causa de baixa taxa de cobertura vacinal. Por isso, a promoção à vacinação e a educação em saúde por farmacêuticos é muito importante. Conforme está explanado no Capítulo 8, países como Estados Unidos, Portugal e Austrália apresentaram aumento da cobertura de vacinas em adultos, desde que passaram a efetuar as em farmácias.

A demanda pela administração de vacinas pode se dar por apresentação de uma receita médica pelo paciente ou por procura dele, bem como por identificação, pelo farmacêutico, das necessidades e dos problemas de saúde de pacientes.

5.2 ANAMNESE FARMACÊUTICA

A coleta de informações na etapa da anamnese farmacêutica permitirá identificar necessidades de vacinas, que devem seguir os calendários estabelecidos pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) e por sociedades científicas, como a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm).

Por meio da anamnese farmacêutica, também é possível eliminar ou reduzir o risco de eventos adversos e otimizar a resposta imune individual. Para isso, deve ser feita a identificação de situações especiais, precauções e contraindicações.

Na aplicação de vacina ou de outro produto injetável segundo receita médica, além de aspectos listados nos dois parágrafos anteriores, o farmacêutico deverá fazer a análise da receita para evitar erros.

O PNI tem calendários de vacinação específicos para diferentes grupos, tais como crianças, adolescentes, adultos, grávidas, idosos e indígenas, que consideram o risco, a vulnerabilidade e as especificidades sociais de cada grupo-alvo. Algumas atividades ocupacionais também têm exigências de vacinas específicas, em razão de riscos mais elevados de exposição e transmissão, como a vacina antirrábica para médicos veterinários.

As recomendações de vacinas também são encontradas em manuais, comunicados, notas técnicas e outros documentos emitidos pela coordenação geral do PNI. Neles são informados:

- os tipos de vacina;
- o número de doses do esquema básico e de reforços;
- a idade para a administração de cada dose; e
- o intervalo entre uma dose e outra, no caso de vacinas cuja proteção exija mais de uma dose.

Nos estabelecimentos de saúde, os calendários vacinais devem estar disponíveis para consulta e ser afixados em lugar à vista.

O PNI tem centros que têm infraestrutura e logística específicas e são destinados ao atendimento de indivíduos com situações clínicas especiais, denominados Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). O farmacêutico deve encaminhar os pacientes com essas condições específicas a um dos CRIE. Algumas delas se encontram a seguir.

5.2.1 IDENTIFICAÇÃO DE NECESSIDADES E PROBLEMAS DE SAÚDE

O farmacêutico deve coletar e registrar informações como a idade, a situação atual de saúde, a existência de alguma doença crônica, os medicamentos em uso, a ocupação profissional e os planos de viagem. Nesta etapa, também é necessário conferir o estado vacinal prévio, o que é possível com base no cartão de vacinação e de registros existentes em sistemas de informação de dados em saúde.

Somente vacinas com aplicação registrada são consideradas válidas. É sempre importante educar o paciente a respeito da necessidade de guardar o cartão de vacinação.

5.2.2 IDENTIFICAÇÃO DE SITUAÇÕES ESPECIAIS, PRECAUÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

Para tornar máximas a segurança e a efetividade do tratamento, deve-se fazer uma avaliação aprofundada, coletando dados relativos a alergias, eventos adversos prévios, prazo da última vacina administrada, gravidez e planejamento de gravidez. Informações sobre tratamentos médicos e medicamentos em uso nos últimos meses também devem ser coletadas.

O estado de saúde do paciente, além de estabelecer indicações para a administração de algumas vacinas, como visto anteriormente, pode também determinar precauções ou contraindicações.

Para a busca de informações a respeito de medicamentos usados pelo paciente, pode-se usar registros existentes nos sistemas de informação de dados utilizados pela farmácia.

As Tabelas 5-1 e 5-2 apresentam questões para serem aplicadas na coleta de informações. Essas perguntas deverão ser feitas durante a anamnese e registradas no prontuário do paciente, conforme modelo apresentado no manual de documentação do processo de cuidado (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2021).

O fundamento de cada uma das questões encontra-se resumido nas tabelas. Importante considerar que se devem omitir algumas questões consideradas não relevantes para a vacina que será administrada em cada atendimento. Mais informações acerca dos temas relativos às precauções e contraindicações para a administração de vacinas encontram-se no item 2.9.

Em qualquer dos casos, as questões têm como objetivo maximizar a efetividade e a segurança dos medicamentos injetáveis e das vacinas que serão administrados.

Tabela 5-1. VACINAS: QUESTÕES E FUNDAMENTOS.

QUESTÃO	RESPOSTA	FUNDAMENTO
1. Sente-se doente hoje?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<p>Não há provas que a doença aguda, com ou sem febre, reduza a eficácia ou aumente as reações adversas às vacinas.</p> <p>Como precaução, recomenda-se adiar a vacinação até a melhora, no caso de doença aguda moderada a grave, ou quando há febre (>38°C).</p> <p>Dessa forma, evita-se que o paciente atribua o eventual agravamento dos sinais/sintomas da doença à vacina.</p>
2. Tem alguma alergia?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a ovo <input type="checkbox"/> à gelatina <input type="checkbox"/> ao látex <input type="checkbox"/> a outros componentes 	<p>Se o paciente informar alergia a um dos constituintes da vacina, a aplicação deve prioritariamente ser feita em estabelecimento que tenha estrutura adequada para o atendimento de reação anafilática. Informação de reação alérgica local após a administração prévia de uma vacina não constitui contraindicação para a dose subsequente.</p>
3. Já apresentou alguma reação alérgica grave a uma vacina?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<p>A confirmação de reação anafilática subsequente à aplicação de dose da mesma vacina é uma contraindicação.</p> <p>Por precaução, as pessoas que tenham apresentado anafilaxia devem receber vacinas em estabelecimento de saúde que tenha condições adequadas para o atendimento dessa emergência.</p>
4. Alguma vez apresentou efeitos indesejáveis ou outras reações a alguma vacina?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desmaio <input type="checkbox"/> Guillain-Barré	<p>Episódios de desmaio, com ou sem movimentos convulsivos, correspondem a uma reação vasovagal. São particularmente frequentes nos adolescentes. Deve-se manter o indivíduo em vigilância durante 30 minutos depois da injeção, sentado ou deitado, para evitar eventuais traumatismos por queda.</p> <p>No caso de ocorrência prévia de síndrome de Guillain-Barré, no prazo de até seis semanas após dose anterior de vacina contra influenza, a decisão de aplicar esta vacina deve ser ponderada. O benefício poderá ultrapassar o risco de recorrência desta síndrome em indivíduos que poderiam desenvolver complicações graves de influenza. A situação deve ser esclarecida com o médico.</p> <p>A vacina contra difteria, tétano e coqueluche (DTP) é contraindicada para criança que tenha quadro neurológico em atividade ou tiver apresentado convulsão nas primeiras 72 horas da administração de dose prévia da vacina. Ela também está contraindicada para criança que apresente episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas de administração da vacina. Assim, administrar a vacina DTPa (acelular).</p>

continua na próxima página >

QUESTÃO	RESPOSTA	FUNDAMENTO
5. Tem algum problema de saúde?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Distúrbios da coagulação <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Cardiopatias <input type="checkbox"/> Pneumopatias <input type="checkbox"/> Hepatopatias <input type="checkbox"/> Doença renal crônica <input type="checkbox"/> Doenças reumatológicas <input type="checkbox"/> Pacientes com transplantes <input type="checkbox"/> Outro _____	<p>Pessoas com doenças crônicas têm indicações específicas para receber vacinas. Deve-se consultar documentos técnicos e calendários específicos para estas condições, além das referências técnicas dos produtores.</p> <p>Em indivíduos com problemas da coagulação, a injeção intramuscular traz mais risco de hemorragia e pode levar ao aparecimento de hematomas. A via subcutânea pode ser a opção, desde que recomendada pelo produtor.</p>
6. Tem alguma doença que reduz a imunidade?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Leucemia <input type="checkbox"/> Câncer <input type="checkbox"/> HIV/AIDS <input type="checkbox"/> Asplenia (ausência funcional ou anatômica do baço) <input type="checkbox"/> Outra _____	<p>As vacinas atenuadas são normalmente contraindicadas em indivíduos com imunossupressão. Devem ser verificadas referências técnicas de produtores.</p> <p>Além da questão de segurança, a efetividade de vacinas pode ficar comprometida no estado de imunossupressão.</p> <p>Usuários infectados pelo HIV precisam de proteção especial contra as doenças imunopreveníveis, mas é necessário avaliar cada caso, considerando-se que há grande heterogeneidade de situações, desde o soropositivo (portador assintomático) até o imunodeprimido, com a doença instalada.</p> <p>Pessoas com asplenia (ausência de função ou anatômica do baço) necessitam de outras vacinas, como pneumocócica contra influenza, além daquelas de rotina.</p> <p>Pessoas que fizeram transplante de medula óssea devem ser encaminhadas ao CRIE (Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais), no prazo de seis a doze meses depois do transplante, para novas vacinas conforme indicação.</p>
7. Está em uso de algum medicamento?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ácido acetilsalicílico <input type="checkbox"/> Anticoagulantes <input type="checkbox"/> Outro _____	<p>É recomendada a suspensão de uso de ácido acetilsalicílico depois de imunização para varicela durante 6 semanas.</p> <p>Para os indivíduos em terapia anticoagulante, a injeção intramuscular pode causar hemorragia e levar ao aparecimento de hematomas. A via subcutânea pode ser a opção. Em caso de necessidade de aplicação intramuscular, usar agulha com o menor calibre possível e fazer compressão local por pelo menos 2 minutos, seguida de compressa fria. O uso de vacinas combinadas diminui o número de injeções e deve sempre ser a escolha para pacientes em uso de anticoagulante e sob risco hemorrágico.</p> <p>Conferir as recomendações indicadas por produtores sobre os medicamentos em uso e as vacinas a serem administradas.</p>

continua na próxima página >

QUESTÃO	RESPOSTA	FUNDAMENTO
8. Nos últimos 3 meses, fez algum tratamento que comprometesse o sistema imunológico?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Corticosteroides <input type="checkbox"/> Quimioterapia <input type="checkbox"/> Radioterapia <input type="checkbox"/> Outro _____	<p>A efetividade e a segurança de vacinas podem ser insatisfatórias em doentes com imunossupressão iatrogênica, como é o caso de tratamentos com corticosteroides, quimioterapia, radioterapia e sob anticorpos monoclonais contra fatores de necrose tumoral, como adalimumabe, etanercept, entre outros. Nesses casos, deve-se aguardar 90 dias após a suspensão do tratamento com doses consideradas imunossupressoras.</p> <p>No caso de corticosteroides, as doses orais que interferem na resposta imunológica às vacinas são ≥ 2 mg/kg/dia ou ≥ 20 mg/dia de prednisona ou equivalente, se o peso for > 10 kg, durante mais de 14 dias. Quando administrados por via tópica e inalatória, não há interferência na resposta imunológica a vacinas.</p> <p>Conferir as recomendações indicadas pelos fabricantes sobre os medicamentos em uso e as vacinas a serem administradas.</p>
9. Convive com crianças que têm menos de seis meses de idade?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<p>Pessoas em contato com crianças com menos de seis meses devem, prioritariamente, estar com o calendário vacinal em dia.</p>
10. Convive com pessoas que têm alguma doença ou fazem tratamento que reduz a imunidade?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<p>Pessoas que convivem com pacientes portadores de doença ou em tratamento que reduz a imunidade devem, prioritariamente, estar com o calendário vacinal em dia.</p>
11. Pretende viajar?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Para onde? _____	<p>Uma vez que o Brasil é considerado endêmico para a febre amarela, alguns países só permitem a entrada de viajantes brasileiros que apresentem o Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia (CIVP). A vacina deve ser administrada com antecedência mínima de 10 dias da data da viagem.</p> <p>Até o momento, não há determinação da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde para a emissão de CIVP de vacinas contra a Covid-19. Deve-se consultar as recomendações e exigências do país para o qual se pretende viajar.</p>
12. Se criança: já apresentou intussuscepção intestinal (invaginação)?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<p>Crianças com história de intussuscepção não devem receber vacina contra o rotavírus.</p>
13. Está grávida ou planeja engravidar?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<p>Grávidas e mulheres que planejam engravidar têm indicações de vacinais específicas, como a vacina contra influenza e a tríplice bacteriana.</p> <p>As vacinas atenuadas estão contraindicadas desde o mês anterior à gravidez até o término. Existe o risco, ainda que teórico, do microrganismo ser transmitido ao feto. Mulheres sexualmente ativas e em idade fértil que recebam estas vacinas devem ser aconselhadas a adotar um método contraceptivo seguro no mês seguinte à administração.</p>

continua na próxima página >

QUESTÃO	RESPOSTA	FUNDAMENTO
Indagações a serem feitas antes da administração de vacinas atenuadas		
14. No último ano, recebeu transfusão de sangue, derivados do sangue ou imunoglobulina?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Verificar o produto que o paciente recebeu e o intervalo desde a administração. Os anticorpos existentes podem interferir na resposta imunológica a algumas vacinas atenuadas. Se necessário, a vacina deve ser adiada, de acordo com as recomendações de referências técnicas de produtores.
15. Recebeu alguma vacina nas últimas 4 semanas?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Um intervalo mínimo de 4 semanas deve ser dado entre a aplicação de duas vacinas atenuadas injetáveis. A resposta imunológica pode ser comprometida se esse intervalo não for respeitado.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015), com base na *Pharmaceutical Society of Australia* (2014) e Brasil (2014).

Tabela 5-2. MEDICAMENTOS INJETÁVEIS: QUESTÕES E FUNDAMENTOS.

QUESTÃO	RESPOSTA	FUNDAMENTO
1. Tem alguma alergia ou teve alguma reação alérgica grave a algum medicamento?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Se o indivíduo informar alergia a um dos constituintes do medicamento prescrito, a injeção deve ser contraindicada. Devem ser verificadas as referências técnicas de produtores.
2. Alguma vez apresentou efeitos indesejáveis posteriores a uma injeção?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Episódios de desmaio, com ou sem movimentos convulsivos, correspondem a uma reação vasovagal. No caso de antecedentes desta reação, deve-se manter o indivíduo em vigilância durante cerca de 30 minutos depois da injeção, sentado ou deitado, para evitar eventuais traumatismos por queda.
3. Tem algum problema de saúde?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Para os indivíduos com distúrbios de coagulação, a injeção intramuscular pode causar hemorragia e levar ao aparecimento de hematomas. Recomenda-se o uso de agulha com o menor calibre possível e pressão no local da injeção, por pelo menos 2 minutos, seguida de compressa fria. A via subcutânea pode ser a opção, desde que recomendada pelo produtor. Problemas de saúde informados pelo paciente podem constituir contraindicação à administração de produto injetável ou precaução especial (p. ex., insuficiência renal ou hepática). Devem ser verificadas as referências técnicas de produtores.
4. Está em uso de algum medicamento?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Para os indivíduos em terapia anticoagulante, a injeção intramuscular pode causar hemorragia e levar ao aparecimento de hematomas. Recomenda-se o uso de agulha com o menor calibre possível e pressão no lugar da injeção, por pelo menos 2 minutos, seguida de compressa fria. A via subcutânea pode ser opção, desde que recomendada pelo produtor. Deve-se verificar a possibilidade de interação medicamentosa.
5. Está grávida?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Deve-se verificar a segurança do medicamento durante a gravidez.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

5.3 PLANO DE CUIDADO

Diante das recomendações de vacinas nos calendários, das informações obtidas na anamnese, da prescrição (quando existente) e do cartão de vacinação do paciente, o farmacêutico deve instituir e registrar o plano de cuidado. Ele pode considerar as seguintes condutas:

- administração da vacina ou do outro produto injetável;
- encaminhamento para outro profissional ou estabelecimento de saúde;
- agendamento para outra data.

O registro das doses de vacinas administradas deve ser feito no cartão de vacinação e no sistema de informação de dados em saúde definido pelo Ministério da Saúde e pelas secretarias de saúde locais. Também recomenda-se o registro em sistemas de informação de dados privativos do estabelecimento de saúde.

5.4 ESTRUTURA MÍNIMA PARA A MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS INJETÁVEIS

- ▶ **A oferta do serviço de administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis pressupõe que o farmacêutico cumpra as exigências sanitárias e profissionais no que se refere a instalações, equipamentos e materiais necessários, conforme detalhado no Capítulo 8.**

A garantia das condições de assepsia na manipulação de preparações injetáveis é um componente fundamental e tem como objetivo prevenir infecções cruzadas, propiciar conforto e segurança à equipe de trabalho e à população, bem como manter um ambiente limpo e agradável. Assim, as vacinas e os outros medicamentos injetáveis devem ser preparados e administrados em área limpa, onde seja improvável haver contaminação por sangue ou outros fluidos biológicos. O Quadro 5-1 descreve os cuidados recomendados para a manipulação de seringas e agulhas.

Quadro 5-1. CUIDADOS RECOMENDADOS NA MANIPULAÇÃO DE SERINGAS E AGULHAS DURANTE A FASE PRÉ-ADMINISTRAÇÃO.

➤ Fazer previamente a higiene das mãos.
➤ Evitar o contato das mãos, dos objetos e das superfícies não estéreis com agulha, bico e haste ou êmbolo da seringa.
➤ Encaixar e desconectar a agulha na seringa, mantendo a tampa protetora.
➤ Aspirar o conteúdo imediatamente após a quebra da ampola, evitando, assim, a excessiva exposição ao ar.
➤ Cumprir sempre as exigências de conservação (prazo e temperatura) definidas nas referências técnicas de produtores.
➤ Evitar a exposição excessiva ao ar da agulha que vai ser utilizada para a administração.

São materiais necessários ao processo de administração de produtos injetáveis:

- seringas e agulhas;
- algodão ou compressas;
- álcool a 70%;
- esparadrapos;
- coletor de descarte de perfurocortantes.

O Quadro 5-2 apresenta alguns cuidados recomendados ao se utilizar a área de preparo de medicamentos injetáveis.

Quadro 5-2. CUIDADOS RECOMENDADOS AO SE UTILIZAR A ÁREA DE PREPARO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.

➤ A bancada de preparo deve estar organizada contendo somente os materiais necessários à administração do medicamento.
➤ Para reduzir possíveis erros, devem ser evitadas interrupções ou distrações (p. ex. telefonemas, conversas paralelas) durante a preparação de medicamentos.
➤ Não é recomendado o uso de bolas de algodão umedecidas com preparação alcoólica e dispostas em recipientes de múltiplo uso.

Fonte: adaptado de *World Health Organization* (2010).

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

5.5 SEGURANÇA DO PACIENTE

Incidentes relacionados ao cuidado de saúde, em particular eventos adversos, representam uma elevada morbidade e mortalidade. Em uma pesquisa sobre eventos adversos associados a medicamentos, feita em hospital norte-americano entre 1994 e 2000, observou-se que mais da metade dos eventos preveníveis que provocam danos nos pacientes envolvia anticoagulantes, opiáceos e insulinas.

Duas dessas classes correspondem a medicamentos aplicados, com relativa frequência, em farmácias brasileiras e também em domicílios de pacientes. Tomar providências que garantam mais segurança no uso de anticoagulantes e insulinas é tarefa importante para o farmacêutico ao realizar a aplicação e, principalmente, ao educar pacientes e cuidadores.

Os “nove certos” (Tabela 5-3) são objetivos a atingir para a administração segura de medicamentos e devem ser confirmados em todas as aplicações realizadas.

Tabela 5-3. APLICAÇÃO DOS “NOVE CERTOS” NA ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS E DE OUTROS MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.

O QUÊ?	COMO?	QUANDO?
Paciente certo	<ul style="list-style-type: none"> ➤ confirmar se a prescrição se destina ao paciente ➤ quando se tratar de vacina constante do PNI, confirmar se o paciente faz parte do público-alvo indicado 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ antes de iniciar a preparação da vacina ou do outro medicamento
Medicamento certo	<ul style="list-style-type: none"> ➤ verificar se o medicamento ou a vacina selecionada consta na prescrição médica ou na recomendação do PNI 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ antes de iniciar o preparo da vacina ou do outro medicamento
Dose certa	<ul style="list-style-type: none"> ➤ verificar se a dose prescrita é adequada à idade, ao peso e a outras condições do paciente (p. ex., diminuição da função hepática ou renal) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ após a anamnese do paciente
Horário certo	<ul style="list-style-type: none"> ➤ verificar se o horário previsto para a administração é adequado (p. ex., múltiplas doses e fármacos que interfiram na capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ após a anamnese do paciente
Via de administração certa	<ul style="list-style-type: none"> ➤ verificar se a via de administração prescrita é adequada 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ após a anamnese do paciente
Registro certo da administração	<ul style="list-style-type: none"> ➤ registrar o horário da administração, verificar o horário de cada dose e todas as ocorrências relacionadas ao procedimento. Registrar o lugar e o lado da administração 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ depois da administração do produto injetável
Orientação certa	<ul style="list-style-type: none"> ➤ esclarecer dúvidas relativas ao medicamento. Orientar condutas posteriores à administração 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ antes e depois da administração do produto injetável

continua na próxima página >

O QUÊ?	COMO?	QUANDO?
Forma certa	<ul style="list-style-type: none"> ➤ verificar se a forma farmacêutica e a via prescritas estão apropriadas à situação clínica do paciente 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ antes da administração do produto injetável
Resposta certa	<ul style="list-style-type: none"> ➤ identificar, quando possível, se o medicamento teve o efeito desejado ➤ registrar efeitos diferentes do esperado para a vacina ou outro medicamento ➤ manter a comunicação com o paciente 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ após a administração do produto injetável

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

5.6 SELEÇÃO DOS MATERIAIS

Para realizar a seleção dos materiais, são necessárias condutas para atender à aplicação de vacinas ou a administração de outros medicamentos injetáveis, apresentadas na Tabela 5-4.

Tabela 5-4. PROCEDIMENTO INICIAL DA SELEÇÃO DOS MATERIAIS.

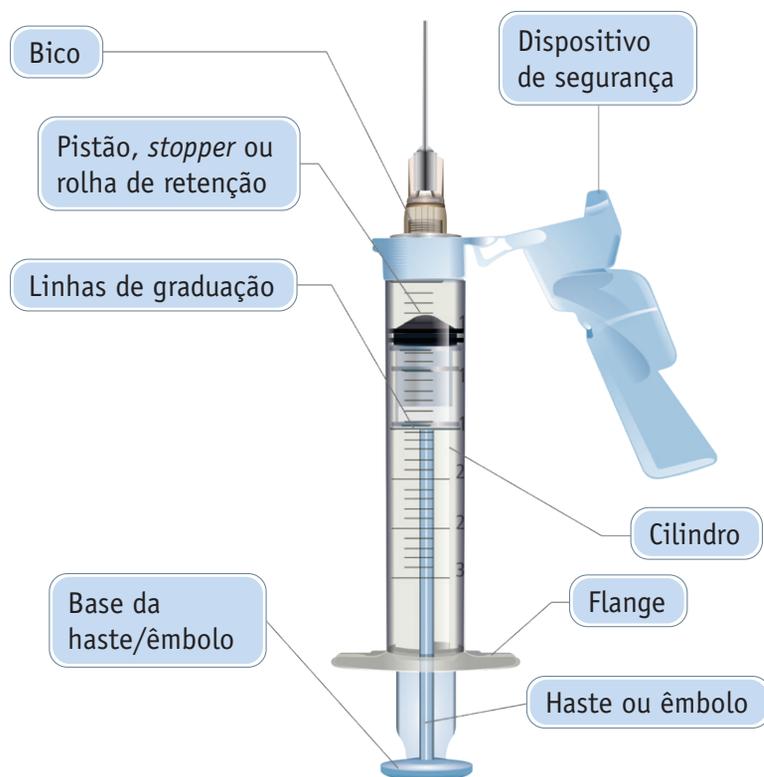
PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
1. Selecionar seringa e agulha adequadas e verificar a validade e a integridade descritas em cada embalagem. Dispor sobre a bancada todo o material necessário.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Não utilizar materiais que estejam fora do prazo de validade ou que apresentem sinais de violação da embalagem, alteração em sua forma ou presença de sujidades. ➤ Idealmente, as embalagens devem ser abertas na presença do paciente.
2. Inspeccionar a integridade da embalagem exterior do medicamento e o seu prazo de validade. Verificar se não houve interrupção da cadeia de frio, quando necessário.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Certificar-se sobre as condições de conservação do medicamento.
3. Consultar nas referências técnicas do fabricante informações sobre as características do medicamento e recomendações para armazenamento, preparação e administração, se aplicável.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Seguir as recomendações fornecidas pelo produtor.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

Existe uma enorme variedade de seringas e agulhas descartáveis. Conhecer suas especificações permite a seleção correta para garantir a administração conforme a prescrição.

A seringa é um instrumento de corpo cilíndrico que tem, em uma das extremidades, uma ponta ou um bico, onde se encaixa a agulha hipodérmica e, na outra, o êmbolo, que permite fazer aspiração, ajuste de volume e administração do medicamento (Figura 5-2).

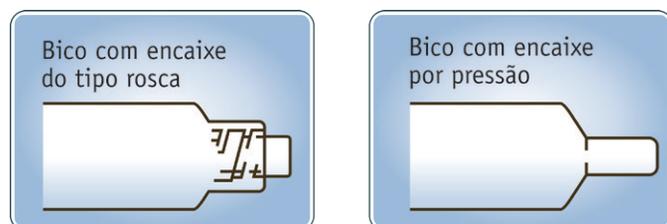
Figura 5-2. PARTES DE UMA SERINGA.



Fonte: autoria própria.

O bico de uma seringa pode ter formato de rosca, na qual se faz o encaixe da agulha por meio de um movimento giratório. Trata-se da forma mais indicada para procedimentos que exijam uma conexão mais firme da agulha, como é o exemplo de injeções IM. Há também seringas que têm bico cujo encaixe da agulha é feito por meio de pressão. Figura 5-3.

Figura 5-3. TIPOS DE BICOS DE SERINGA.



Fonte: autoria própria.

O dispositivo de segurança é uma tecnologia que reduz o risco de acidente percutâneo ao isolar o elemento perfurocortante depois da realização do procedimento.

Com o intuito de reduzir a transmissão de micro-organismos entre profissionais da saúde por acidentes com materiais perfurocortantes, diversas recomendações passaram a ser feitas desde a década de 1980. Não reencapar agulhas após o uso, descartar em coletores específicos, usar equipamentos de proteção individual e capacitar os profissionais são algumas das recomendações que têm sido executadas ao longo dos anos (RAPPARINI, 2010).

Em 2017, foi divulgada pesquisa que analisou os acidentes de trabalho com fluidos biológicos entre os trabalhadores brasileiros, no período de 2007 a 2014. Os resultados mostraram uma média anual de 35.600 casos notificados. As exposições percutâneas ocorreram em 75,9% e o sangue foi o principal material orgânico envolvido em 75,4%. Houve maior ocorrência de acidentes na administração de medicamentos (17,6%) e no descarte inadequado de perfurocortantes (17,5%). A agulha com lúmen foi o principal agente causador (59,7%).

Nos últimos anos, outras precauções foram incluídas, como eliminar o uso de agulhas (quando possível) e controles de engenharia, que “segregam ou isolam um perigo no local de trabalho” (RAPPARINI, 2010). O uso de seringas para aplicação IM e SC, que contêm tecnologias para a proteção contra acidentes percutâneos, é recomendado pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Os dispositivos de segurança são exemplos destes últimos e foram introduzidos no Brasil a partir de 2005, quando foi publicada a Portaria nº 485, que aprovou a Norma Regulamentadora 32 – Segurança e Saúde no Trabalho em Estabelecimentos de Saúde (NR 32), cuja última renovação é da Secretaria de Trabalho, a Portaria SEPRAT 915, de 30/07/2019 (BRASIL, 2019).

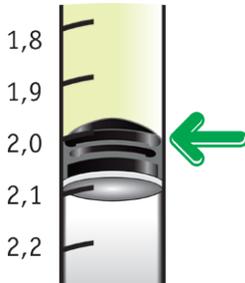
Segundo esta NR, dispositivo de segurança “é um item integrado a um conjunto do qual faça parte o elemento perfurocortante ou uma tecnologia capaz de reduzir o risco de acidente, seja qual for o mecanismo de ativação do mesmo” (BRASIL, 2020) (figura 5-2).

Informações relativas à seleção dos dispositivos de segurança, providências para a redução de acidentes e relativas ao cumprimento da NR 32 estão detalhadas no item 6.5.

As flanges (figura 5-2) são duas abas na extremidade do corpo da seringa e servem para dar apoio às mãos do profissional durante o movimento do êmbolo.

O pistão (*stopper* ou rolha de retenção) garante a vedação e deve ser posicionado de modo correto, segundo a escala de graduação, para conferir precisão do volume a ser administrado (figura 5-4).

Figura 5-4. EXEMPLO DE AFERIÇÃO DE VOLUME (2 MILILITROS).

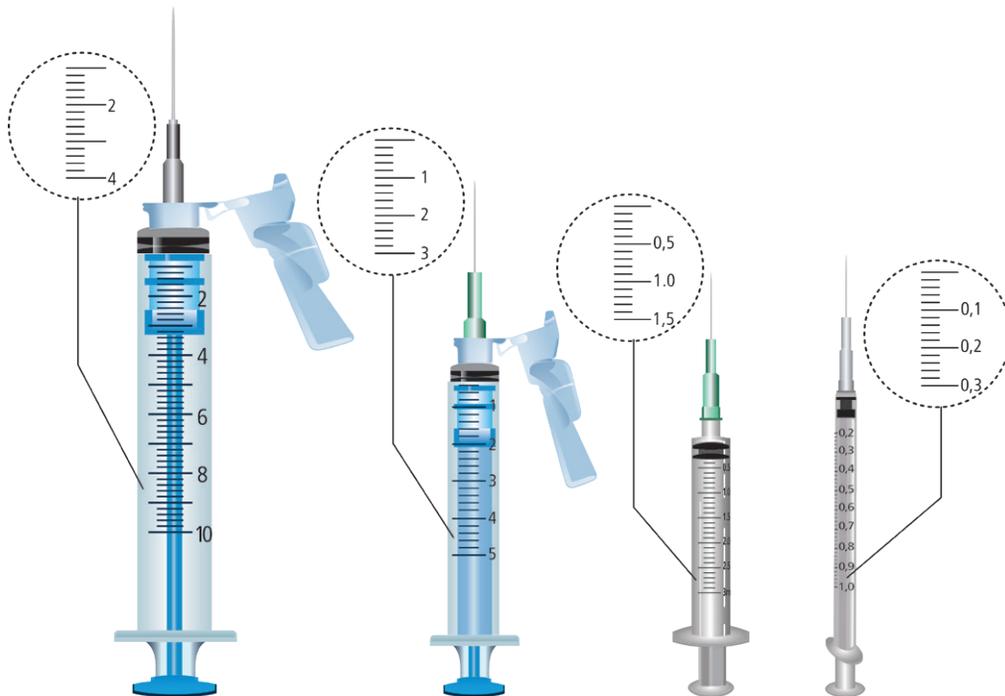


Fonte: autoria própria.

As seringas diferem pela capacidade e pela graduação, aspectos que devem ser considerados na sua seleção (Figura 5-5). Na maioria dos casos, são graduadas em unidades de volume, com escala em mililitros ou centésimos de mililitro, podendo também ser graduadas em unidades. A capacidade das seringas usadas na administração de medicamentos por via IM varia entre 3 mL e 10 mL, enquanto seringas de 1 mL são mais indicadas para aplicação SC. É pouco frequente o uso de seringas com capacidade superior a 5 mL.

A escala de graduação das seringas se encontra gravada no corpo cilíndrico e varia entre seringas de diferentes capacidades, como pode ser visto nas Figuras 5-5 e 5-6.

Figura 5-5. EXEMPLOS DE SERINGAS E DE ESCALAS DE GRADUAÇÃO.



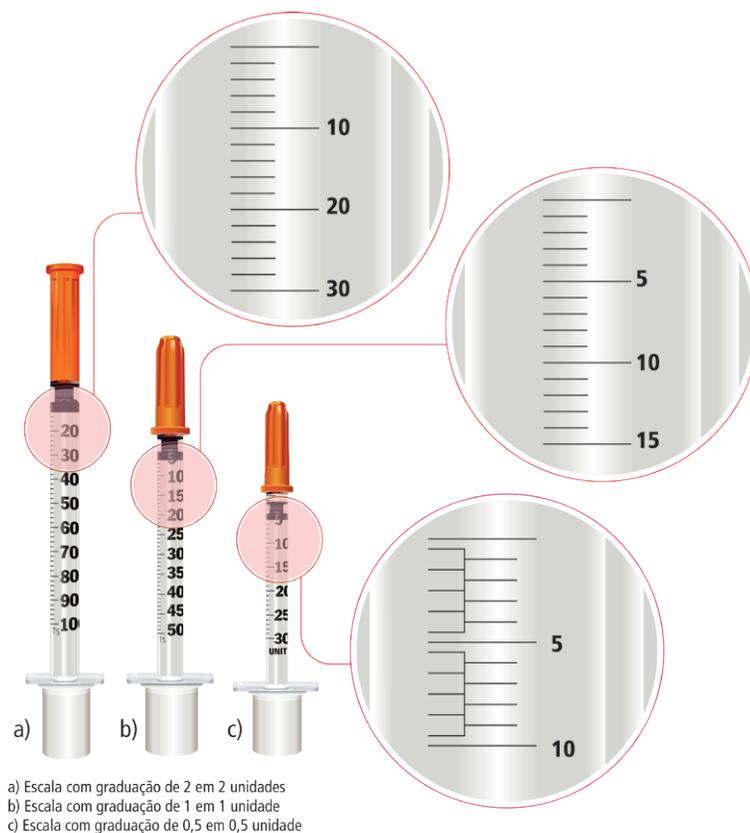
Fonte: autoria própria.

As seringas de insulina (administração por via SC) comercializadas no país são graduadas em unidades de insulina U-100, o que significa que têm concentração de 100 unidades internacionais de insulina por mililitro (mL). As capacidades são de 30 U, 50 U e 100 U, e com escalas de 2 em 2 U, 1 em 1 U e 0,5 em 0,5 U (Figura 5-6).

A insulina é um dos medicamentos potencialmente perigosos, “aqueles que possuem risco aumentado de provocar danos significativos aos pacientes em decorrência de falha no processo de utilização”, segundo o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (2012). Atenção especial deve sempre ser dada para prevenir erros relacionados a este produto injetável.

Erros de medicação envolvendo insulina podem ser causados pelo uso de seringa e pela falta de conhecimento sobre o material usado. Considerando que as insulinas só podem ser prescritas em “unidades” e que as aplicações são feitas majoritariamente pelo próprio paciente ou por um familiar, recomenda-se a dispensação e utilização somente de seringas graduadas em unidades e com escala adequada à dose prescrita (INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS, 2012).

Figura 5-6. EXEMPLOS DE SERINGAS DE INSULINA E ESCALAS DE GRADUAÇÃO.

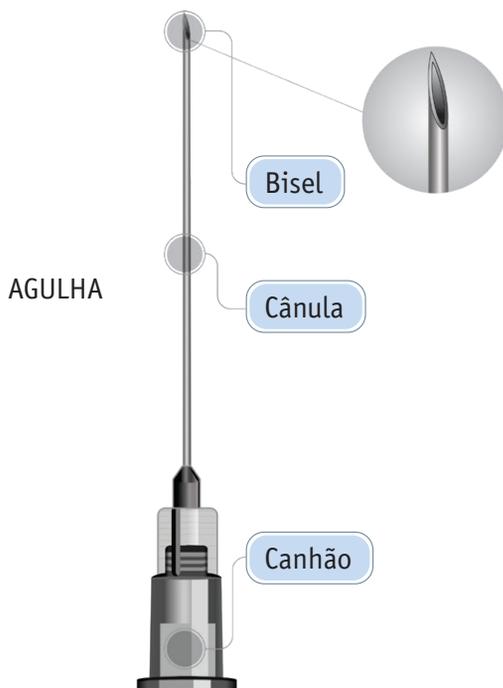


Fonte: autoria própria.

A agulha apresenta três partes: canhão, cânula e bisel. O canhão permite o encaixe da agulha na ponta da seringa (Figura 5-7). O bisel permite criar uma incisão nítida e estreita durante a inserção da agulha através dos tecidos, que encerra rapidamente quando a agulha é removida.

Quanto mais pronunciado é o bisel (mais longo, afiado e estreito), menor é o desconforto associado à punção da agulha na administração de produtos injetáveis. A maioria das agulhas disponíveis tem bisel trifacetado. Trata-se de uma ponta que sofreu três cortes em ângulos diferentes, deixando-a mais afiada (HAN *et al.*, 2012; HIRSCH *et al.*, 2012). Introduzidas nos últimos anos no mercado brasileiro, há também agulhas que apresentam bisel pentafacetado, o que diminui ainda mais o desconforto (JABER *et al.*, 2008; HIRSCH *et al.*, 2012).

Figura 5-7. PARTES DE UMA AGULHA.



Fonte: autoria própria.

As dimensões descritas na embalagem das agulhas contêm duas medidas: calibre e comprimento.

Estas dimensões podem ser expressas em milímetros, gauge e polegadas, conforme apresentado na Figura 5-8.

Figura 5-8. DESCRIÇÃO DE MEDIDAS DE AGULHAS.

	Verde	Preto	Violeta	Castanho	Cinza
Em milímetros	0,80x25 0,80x30 0,80x40	0,70x25 0,70x30	0,55x20	0,45x13	0,38x13
Em gauge e polegadas	21G 1 21G 1 ¼ 21G 1 ½	22G 1 22G 1 ¼	24G ¾	26G ½	27,5G ½

Fonte: autoria própria.

Pode-se encontrar uma grande variedade de agulhas com diferentes comprimentos e calibres. Para facilitar a sua identificação e seleção, existe um código de cores, exemplificado na Figura 5-8.

A seleção da agulha para a preparação e a administração de um medicamento deve considerar o seu comprimento e calibre.

A escolha do comprimento da agulha depende da via, do lugar de administração e, ainda, da condição física ou das características do paciente. Por exemplo, a administração IM exige uma agulha mais longa do que a administração SC. Se, de um lado, a agulha deve atingir o tecido muscular, de outro, o seu comprimento deve prevenir a lesão de estruturas vasculares, ósseas ou nervosas mais profundas.

Deve-se atentar à espessura do músculo em que vai ser feita a administração (se é mais ou menos volumoso). Por exemplo, uma criança ou um adulto muito magro podem requerer agulhas mais curtas (LIPPERT; WALL, 2008).

O tecido adiposo do lugar da injeção também deve sempre ser avaliado. Nas injeções intramusculares, em lugares onde há grande espessura do tecido subcutâneo, é recomendada a escolha de agulhas mais longas para evitar a aplicação inadvertida no tecido subcutâneo. Essa falha tem mais risco de ocorrer na região glútea, em mulheres e em obesos (COCOMAN; MURRAY, 2008; ZAYBAK *et al.*, 2007).

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 calibre (p. ex. 0,80), enquanto soluções aquosas requerem agulhas de menor calibre.

Para a aplicação na via subcutânea, as agulhas mais curtas reduzem o risco de injeção IM e, por isso, são consideradas mais seguras para todos os pacientes, especialmente crianças. Nessa via de aplicação, a pele é o primeiro e único obstáculo que a agulha deve ultrapassar na hora da injeção. Estudos realizados em pessoas de diferentes etnias, idades e índices de massa corpórea (IMC), independentemente do sexo, comprovaram que a espessura da pele é de aproximadamente 1,25 a 3,25 mm em 90% dos indivíduos e tem, em média, cerca de 1,8 a 2,5 mm.

Existem agulhas com comprimentos que vão de 4 mm até 13 mm para injeção de insulina e outros medicamentos aplicados por via subcutânea, sendo algumas disponíveis apenas para uso com canetas. Quanto mais longa a agulha, maior o risco de aplicação inadvertida no tecido muscular. Dessa forma, a indicação de agulhas curtas (4, 5 e 6 mm) garante uma aplicação mais segura, além de ser mais confortável para o paciente, com consequências positivas na adesão ao tratamento (FRID *et al.*, 2016).

Informações relativas à escolha dos diferentes tamanhos de agulhas e recomendações específicas para a aplicação, como realização de prega e ângulo, são encontradas no Capítulo 6.

Seringas e agulhas são descartáveis, de uso único, e estão disponíveis em embalagens que mantêm a sua esterilidade. Têm geralmente um prazo de validade de 5 anos e devem ser armazenadas em lugar seco e limpo, sob temperatura ambiente.

São embaladas individualmente ou apresentadas como um conjunto de seringa e agulha. As apresentações individuais têm a vantagem de permitir mais flexibilidade na escolha da agulha mais adequada às características da injeção a ser feita.

Existentes há algumas décadas, as canetas são bastante utilizadas em tratamentos de uso contínuo e que exigem autoaplicação, como insulinas e outros hormônios. Farmacêuticos devem ter conhecimento sobre estes dispositivos, com o objetivo de educar pacientes sobre o seu manuseio, uma vez que são de uso exclusivo para autoaplicação.

Existem dois tipos de canetas: as recarregáveis (ou permanentes) e as descartáveis. As primeiras apresentam espaço para a inserção de refil que contém o medicamento e que deve ser substituído quando esvaziado. Por outro lado, as canetas descartáveis já vêm preenchidas com o medicamento, estão prontas para o uso e são descartáveis, sem a possibilidade de receber um novo refil.

Canetas são de uso individual. Por isso, deve-se recomendar aos pacientes que não compartilhem as suas canetas com outras pessoas.

5.7 HIGIENE DAS MÃOS E BIOSSEGURANÇA

A higiene das mãos é uma das medidas mais simples e mais efetivas para prevenir a transmissão de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), que representam um enorme fardo sob os aspectos clínico e econômico, apesar de serem evitáveis.

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

- antes da preparação e da administração do produto injetável;
- depois da administração.

A higiene das mãos pode ser feita segundo diversos procedimentos operacionais. Os de interesse para a administração de produtos injetáveis estão descritos na Tabela 5-5.

Tabela 5-5. PROCEDIMENTOS DE HIGIENE DAS MÃOS NA ADMINISTRAÇÃO DE PRODUTOS INJETÁVEIS.

HIGIENE SIMPLES OU ANTISSEPTICA	FRICÇÃO ANTISSEPTICA
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Consiste na higiene das mãos com água corrente e sabonete líquido comum ou antisséptico (antisséptico degermante). ➤ Utiliza-se quando as mãos estão visivelmente sujas ou contaminadas com matéria orgânica e em momentos “sociais” (p. ex. antes e depois das refeições e depois de usar as instalações sanitárias). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Consiste na fricção das mãos com uma preparação alcoólica (sob as formas de gel, espuma e outras) na concentração final mínima de 70% ou líquida (concentração final entre 60% e 80%); não é necessário enxaguar nem secar com papel toalha. ➤ 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 produtor.

Fonte: adaptado de Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Fundação Osvaldo Cruz (2013).

A higiene simples, ou seja, com o uso de sabonete comum, é suficiente como procedimento prévio à aplicação de produtos injetáveis. Quando é feita a utilização de um antisséptico degermante (sabonete associado a agente antisséptico), trata-se de higiene antisséptica, que deve ser realizada seguindo os mesmos passos da higiene simples.

As Figuras 5-9 e 5-10 detalham o procedimento para a higiene das mãos e para a fricção antisséptica, respectivamente.

Figura 5-9. PROCEDIMENTO PARA A HIGIENE DAS MÃOS.



Molhe as mãos com água.



Aplique na palma da mão quantidade suficiente de sabonete líquido para cobrir toda a superfície das mãos.



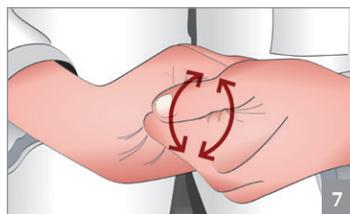
Ensaboe as palmas das mãos, friccionando-as entre si.



Esfregue a palma da mão direita contra o dorso da mão esquerda, entrelaçando os dedos e vice-versa.



Entrelace os dedos e fricção os espaços interdigitais.



Esfregue o dorso dos dedos de uma mão com a palma da mão oposta, segurando os dedos, com movimentos de vai-e-vem e vice-versa.



Esfregue o polegar esquerdo com o auxílio da palma da mão direita, utilizando-se de movimento circular e vice-versa.



Fricção as polpas digitais e unhas da mão direita contra a palma da mão esquerda, fazendo movimento circular e vice-versa.



Enxague bem as mãos com água.



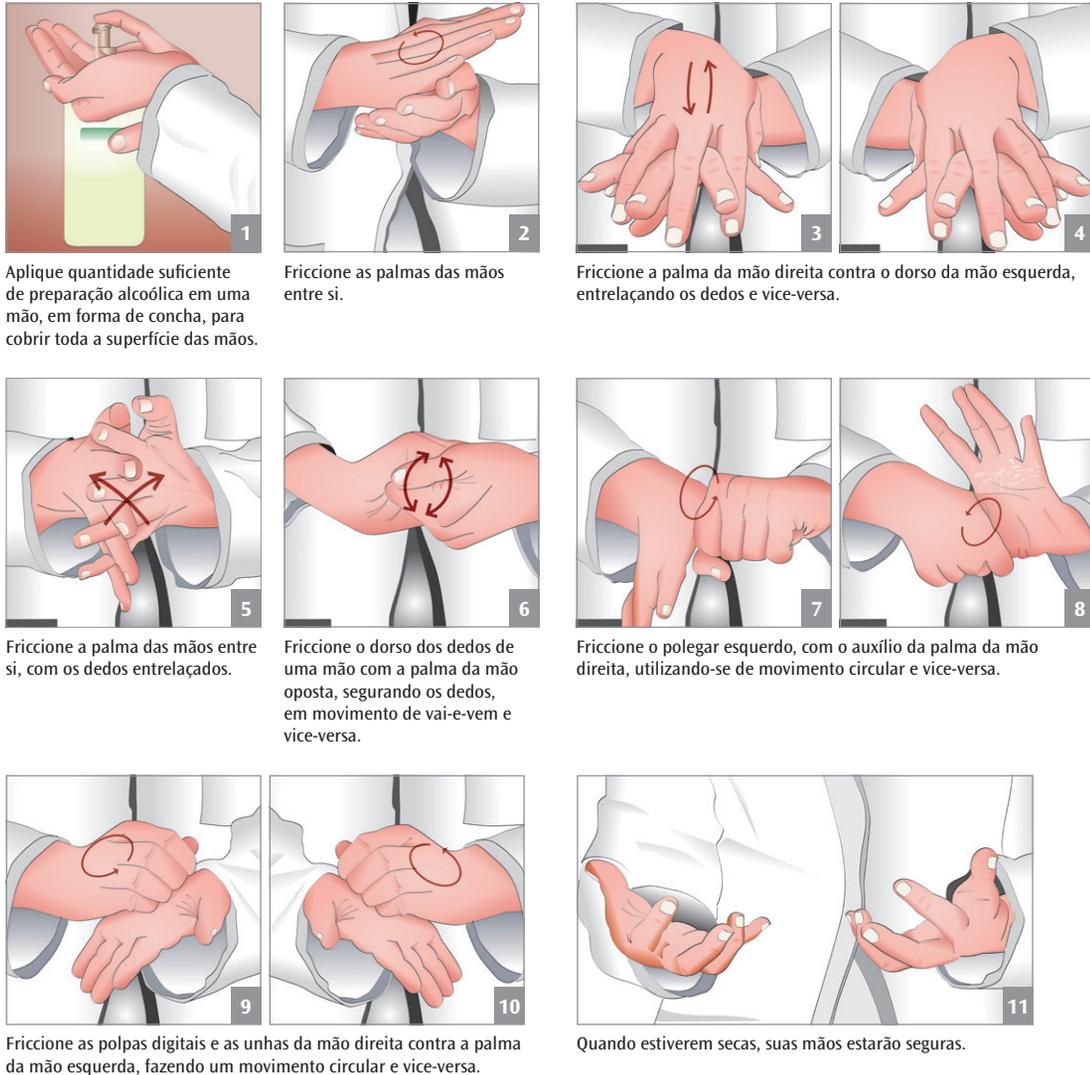
Seque as mãos com papel toalha descartável.



Em caso de torneiras de fechamento manual, utilize o papel toalha para fechá-las.

Fonte: autoria própria com base no Protocolo para a prática de higiene das mãos em serviços de saúde (BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, 2013).

Figura 5-10. PROCEDIMENTO PARA FRICÇÃO ANTISSEPTICA DAS MÃOS COM PREPARAÇÃO ALCOÓLICA.



Fonte: adaptado de Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Fundação Oswaldo Cruz (2013).

Independentemente da técnica escolhida, o protocolo para a prática de higiene das mãos em serviços de saúde do Ministério da Saúde recomenda os seguintes cuidados especiais para os profissionais da saúde (BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, 2013):

- não utilizar relógios, pulseiras e anéis, deixando os dedos e punhos livres de adornos durante os cuidados assistenciais;
- manter as unhas no tamanho natural, limpas e curtas;
- não usar unhas postiças;
- respeitar os vários passos do procedimento para a higiene e fricção antisséptica das mãos;

- enxaguar abundantemente as mãos, evitando deixar resíduos de sabonete e mantendo-as bem secas, com o uso de toalhas de papel descartáveis;
- quando optar pelo uso da técnica de fricção antisséptica com solução alcoólica, não são recomendados enxague e secagem com toalhas de papel.

Para garantir o bom estado da pele das mãos:

- fazer a higiene por fricção com preparação alcoólica, contendo um agente umectante, pois agride menos a pele do que sabonete líquido e água;
- usar frequentemente cremes dermoprotetores, desde que sejam compatíveis com os produtos de higiene das mãos e as luvas utilizadas;
- não iniciar a preparação do material nem qualquer outra atividade (p. ex., colocação de luvas) com as mãos úmidas.

- ▶ **Não se recomenda o uso de toalhas de tecido de uso múltiplo.**
- ▶ **Não usar fricção antisséptica quando as mãos estiverem visivelmente sujas.**
- ▶ **Não usar preparações alcoólicas após a exposição de pele não intacta a sangue ou fluidos biológicos. Nesses casos, as mãos devem ser lavadas com sabonete líquido comum ou antisséptico em água corrente, e secas com toalhas de papel descartáveis.**
- ▶ **Não usar sabonete líquido e preparação alcoólica concomitantemente.**

Algumas ações devem ser adotadas para aumentar a adesão e a melhora da prática de higiene das mãos, entre elas (BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, 2013):

- assegurar que a infraestrutura necessária esteja disponível (p. ex., sabonete líquido, água corrente e preparações alcoólicas);
- fornecer capacitação regular aos profissionais sobre a importância e a forma correta para a higienização das mãos;
- monitorar as práticas, a percepção e o conhecimento entre os profissionais sobre o tema;
- alertar os profissionais, por meio de lembretes no lugar de trabalho, como cartazes com conteúdo informativo e uso de imagens sobre o tema;
- criar um ambiente que estimule a consciência dos profissionais quanto à segurança do paciente.

Luvas de procedimento

O uso de luvas na prestação de cuidados de saúde visa a reduzir o risco de contaminação das mãos, protegendo o profissional da saúde e contribuindo para evitar a transmissão de microrganismos patogênicos aos pacientes. Sobre o seu uso, encontram-se discriminadas a seguir recomendações, baseadas em diversas referências técnicas, publicadas pela Anvisa e OMS.

Luvas não substituem a higiene das mãos. A proteção conferida por elas não é total e existe a possibilidade de contaminação das mãos durante a sua remoção.

As luvas não devem ser usadas indiscriminadamente e não são indicadas para a administração de medicamentos injetáveis, como as vacinas, pelas vias intramuscular, intradérmica e subcutânea, mas devem ser usadas nas seguintes situações:

- quando existe o risco de entrar em contato com o sangue do paciente ou outro fluido biológico potencialmente contaminante;
- quando a pele do paciente não está íntegra (p. ex., eczema, corte, queimadura ou infecções da pele);
- quando a pele do profissional da saúde não está íntegra, como nos casos de eczema, lesões abertas com solução de continuidade nas mãos, rachadura ou pele seca.

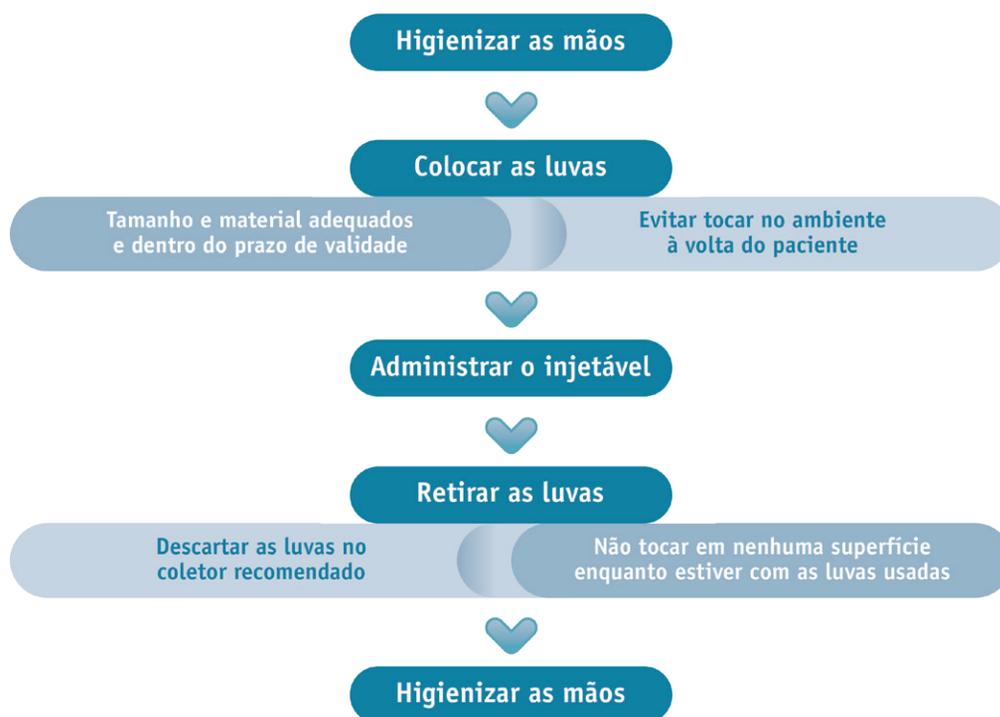
Quando a instituição decidir pelo seu uso, deverá ser garantida a disponibilidade deste Equipamento de Proteção Individual (EPI), sendo um par para cada paciente.

► **Lesões e curativos devem ser cobertos por outros curativos à prova d'água, independentemente do uso de luvas.**

Quando indicado, os profissionais da saúde devem utilizar as luvas de procedimento, que são descartáveis e não esterilizadas. Recomenda-se, ainda, que o tamanho esteja adequado às mãos dos profissionais, para não comprometer a destreza manual. Reitera-se a importância de não usar joias, adornos ou unhas compridas, que podem danificar a integridade das luvas.

Os materiais indicados para as luvas são o látex ou, no caso de alergia ou reação a essa substância, aquelas feitas de vinil e nitrilo. As luvas que contêm pó podem aumentar o risco de alergia, por aerossolização de proteínas do látex em pessoas sensíveis. Deve-se verificar nas informações de produtores de luvas se há precauções de uso junto de produtos de cuidado da pele. Cremes para as mãos à base de óleos podem danificar o látex.

Figura 5-11. PROCEDIMENTO PARA A UTILIZAÇÃO DE LUVAS NA ADMINISTRAÇÃO DE PRODUTOS INJETÁVEIS (quando indicado).



Fonte: adaptado de Direção-Geral da Saúde (2014a) e Ordem dos Farmacêuticos (2009b).

- ▶ **Fazer a higiene das mãos antes e após o uso de luvas.**
- ▶ **Não reutilizar luvas de procedimento.**
- ▶ **As luvas não conferem proteção contra acidente percutâneo.**

A Figura 5-11 descreve o procedimento para a utilização de luvas na administração de produtos injetáveis, quando indicado, nas circunstâncias mencionadas anteriormente. Salienta-se que, depois de colocadas as luvas, não se deve escrever ou tocar em qualquer superfície. Este cuidado evita a contaminação das luvas, bem como do ambiente. As luvas devem ser descartadas nos recipientes corretos, conforme o seu grau de contaminação.

Segundo a NR 32, em seu item 32.2.4.7, “os Equipamentos de Proteção Individual – EPI, descartáveis ou não, deverão estar à disposição em número suficiente nos postos de trabalho, de forma que seja garantido o imediato fornecimento ou reposição” (BRASIL, 2020). Além disso, “trabalhadores com feridas ou lesões nos membros superiores só podem iniciar suas atividades após avaliação médica obrigatória com emissão de documento de liberação para o trabalho” (BRASIL, 2020).

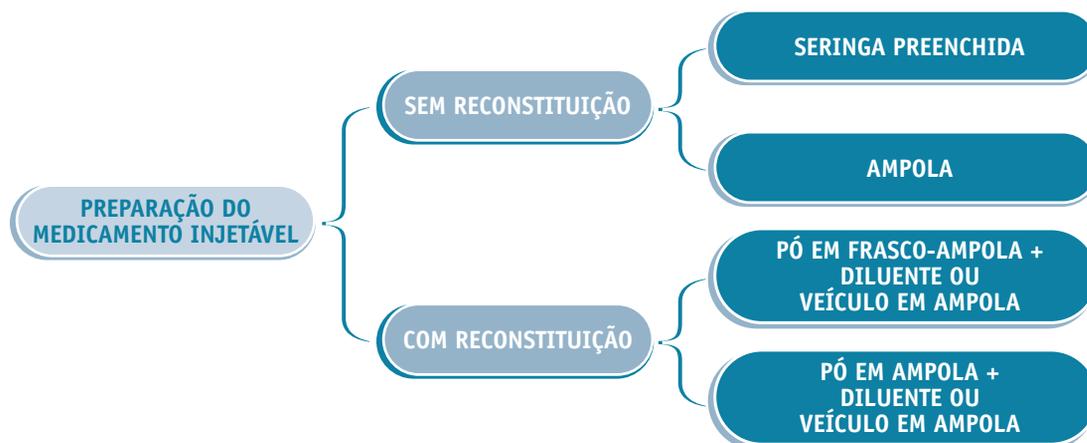
5.8 PREPARO DA DOSE

O passo inicial comum a todas as preparações consiste em verificar se as características organolépticas do medicamento correspondem às descritas nas referências técnicas de produtores (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 pode significar que o medicamento está alterado. Pode-se considerar que há suspeita de desvio de qualidade. Sendo assim, deve-se abrir uma queixa técnica no NOTIVISA, sistema de informação de dados em saúde, nacional, para o registro de problemas relacionados ao uso de tecnologias e de processos assistenciais. O acesso pode ser feito pelo *link*: <<http://www8.anvisa.gov.br/notivisa>>.

- ▶ **Acidentes percutâneos podem ocorrer no manuseio de agulhas. O hábito de reencapá-las e de manter agulhas usadas sobre superfícies aumenta o risco desse tipo de exposição.**
- ▶ **Deve ser garantida a presença permanente de coletor de descarte de perfurocortantes no local de manuseio de agulhas.**

Os medicamentos injetáveis podem apresentar-se nos seguintes tipos de embalagem primária: seringa preenchida (também conhecida como pré-carregada), ampola ou frasco-ampola, conforme se resume na Figura 5-12.

Figura 5-12. PANORÂMICA DAS FORMAS DE APRESENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.



Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

A seringa preenchida, um tipo de embalagem primária em expansão no mercado, oferece mais facilidade e segurança no preparo. Diversas vacinas, alguns anticoncepcionais e anticoagulantes são apresentados sob esta embalagem.

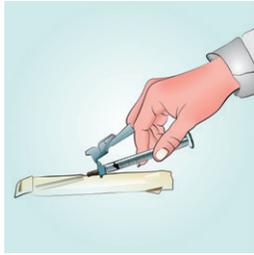
De maneira geral, as seringas preenchidas apresentam os medicamentos em uma dose pronta para ser administrada. Eventualmente, pode ser necessário descartar volumes de medicamento (p. ex., administração da vacina contra influenza a uma criança com menos de 36 meses). Há também apresentações em que é necessário proceder à reconstituição (p. ex., Priorix® Tetra [vacina contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela] e Betaferon® [betainterferona 1b]). Nesses casos, uma seringa com o diluente acompanha um frasco-ampola com o medicamento. Devem-se seguir as recomendações dos produtores.

A seguir, apresentam-se várias tabelas que descrevem e fundamentam o procedimento de preparo de injetáveis, segundo o tipo de embalagem primária.

Existem cuidados que devem ser seguidos na preparação de qualquer medicamento injetável. Um deles é o reencapamento passivo, que permite a proteção da agulha durante etapas de preparação do medicamento. Essa medida deve ser tomada somente antes da etapa de administração, já que nesse momento não há risco de exposição a material biológico. A Figura 5-13 ilustra o reencapamento passivo de agulhas.

O reencapamento passivo é recomendado somente durante as etapas da pré-administração. Terminada a injeção, a seringa deve ser de pronto descartada no coletor de descarte de materiais perfurocortantes.

Figura 5-13. REENCAPAMENTO PASSIVO.



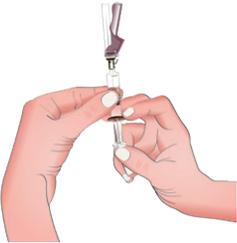
Segurar a seringa com a mão dominante (tocando no corpo cilíndrico), levando a agulha na direção do protetor, até que ela fique envolvida pelo protetor.

Fazer uma leve pressão na extremidade do protetor, para garantir a proteção da agulha.

Fonte: autoria própria.

A Tabela 5-6 resume o preparo de um medicamento apresentado em seringa preenchida, sem reconstituição.

Tabela 5-6. PREPARO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL SEM RECONSTITUIÇÃO: SERINGA PREENCHIDA.

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações, que se encontra descrito na Tabela 5-4.	
	<p>Seguir as indicações das referências técnicas dos fabricantes quanto à expulsão da bolha de ar excedente, fazendo uma ligeira pressão no êmbolo da seringa, quando necessário.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Seguir a orientação do fabricante para garantir a aplicação da dose correta.
	<p>Colocar a seringa preparada em uma superfície limpa (uma opção é dentro de sua embalagem original).</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Minimizar o risco de contaminação microbiológica e a eventual perda de estabilidade do medicamento.

Fonte: autoria própria.

- ▶ **Frequentemente, seringas preenchidas de diferentes doses de um mesmo medicamento apresentam embalagens muito parecidas. Para evitar o risco de erros, é indispensável dupla verificação da dose antes da administração.**

- ▶ **Orientações específicas sobre o modo de preparo de todos os medicamentos devem ser seguidas, conforme as referências técnicas dos produtores. Atenção especial deve ser dada aos casos de injetáveis em seringas preenchidas que exigem reconstituição.**

A Tabela 5-7 apresenta a preparação de um medicamento injetável sem reconstituição e acondicionado em uma ampola.

Conforme já referido no Capítulo 3, algumas ampolas apresentam um anel colorido ao redor do gargalo ou um ponto específico no topo (pequeno círculo gravado com tinta), indicando o lugar onde ela foi previamente entalhada, o que facilita a sua quebra.

Tabela 5-7. PREPARO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL SEM RECONSTITUIÇÃO: AMPOLA.

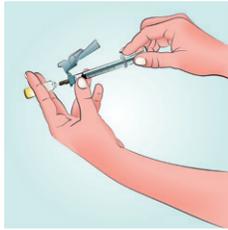
PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na seqüência do procedimento inicial comum a todas as preparações, que se encontra descrito na Tabela 5-4.	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bater suave e rapidamente com o dedo no topo da ampola, até o líquido descer totalmente para o corpo da ampola. <ul style="list-style-type: none"> ▶ Reunir o volume total do líquido, garantindo a administração precisa da dose pretendida.
	<ol style="list-style-type: none"> 2. Identificar o lugar de pressão para quebrar a ampola e, com uma compressa seca em torno do gargalo, fazer pressão rápida e firme, no sentido a favor do corpo do profissional. Para envolver o gargalo da ampola, pode-se substituir a compressa seca pela face estéril da embalagem de papel da seringa. <ul style="list-style-type: none"> ▶ Impedir que os estilhaços de vidro se direcionem para o sentido do rosto do profissional e provoquem traumatismo em seus dedos.

continua na próxima página >



3. Descartar o topo da ampola no coletor de materiais perfurocortantes.

➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação de resíduos.



4. Introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o conteúdo, puxando suavemente o êmbolo da seringa.

– O bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido.

➤ Prevenir a aspiração de ar.

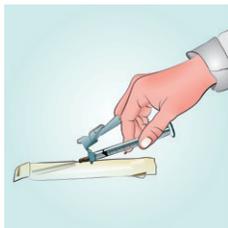
– Manter ampola e seringa na posição horizontal e, se necessário, invertê-las com cuidado, para facilitar a aspiração de todo o conteúdo necessário.

➤ Evitar o desperdício do medicamento, garantir a administração da dose pretendida e evitar o desgaste do bisel.



5. Remover a agulha do interior da ampola. Descartar a ampola no coletor de materiais perfurocortantes.

➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação dos resíduos.



6. Fazer o reencapamento passivo da agulha (conforme a Figura 5-13).

➤ Evitar a contaminação da agulha durante a retirada das bolhas de ar.



7. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo e, em seguida, pressioná-lo para expulsar o ar excedente.



8. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa:

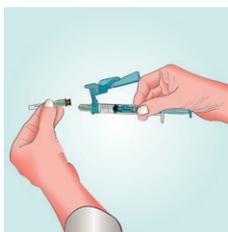
– segurar a seringa na vertical, com a agulha para cima;

– bater no corpo da seringa, movimentando-a, para que as bolhas subam;

– puxar ligeiramente o êmbolo e, em seguida, empurrá-lo, expulsando o ar para o topo da seringa, sem eliminar o líquido.

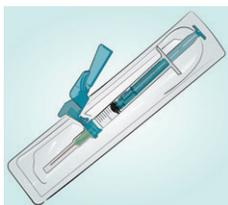
➤ Garantir a administração da dose pretendida.

continua na próxima página >



9. Desconectar a agulha que foi usada para a aspiração e descartá-la no coletor de materiais perfurocortantes.
 - Evitar acidentes e promover a correta destinação dos resíduos.
 - Para isso, a agulha deve estar coberta pelo protetor, o que é feito por meio do reencapamento passivo (Figura 5-13).
 - A desconexão deve ser feita com um movimento em rosca, no sentido anti-horário (em seringa com bico do tipo rosca), ou puxar (seringa com bico de encaixe por pressão).
 - Garantir o uso de agulha nova, o que evita dor desnecessária durante a aplicação (AGAÇ; GÜNES, 2010).
 - Evitar o uso de agulha que teve o bisel danificado durante a aspiração (o contato do bisel com a parede de vidro da ampola pode desgastá-lo).

Encaixar nova agulha no bico da seringa, usando técnica asséptica (manter o protetor da agulha e não encostar as mãos no canhão da agulha ou no bico da seringa).



10. Colocar a seringa preparada em uma superfície limpa (uma opção é dentro de sua embalagem original).
 - Prevenir a contaminação do medicamento e a eventual perda de sua estabilidade.

A desinfecção do gargalo da ampola com preparação alcoólica é desnecessária. Se o farmacêutico optar por fazê-la, deverá seguir o tempo recomendado (30 segundos), usar uma compressa limpa e de uso único (HUTIN *et al.*, 2003).

A recomendação de uso de uma agulha para o preparo da dose e outra para a aplicação (item 9) não é consensual entre os autores.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

O conteúdo do **frasco-ampola** pode se apresentar na forma líquida ou sólida (pó estéril, liofilizado ou não). Esse tipo de embalagem primária é um sistema que se mantém fechado durante todas as etapas da preparação.

Para facilitar a retirada do conteúdo, recomenda-se a injeção de ar no frasco-ampola, em volume igual ao que se pretende utilizar. Essa medida elimina a pressão negativa interna causada pelo vácuo, que existe originalmente em algumas apresentações ou é formado à medida que o conteúdo é aspirado (em frascos multidose).

- ▶ **Enquanto há uma tendência de uso de seringas preenchidas para preparações injetáveis, os frascos-ampola têm sido desaconselhados, pelo risco de contaminação cruzada.**

Frascos-ampola multidoses (que permitem a aspiração de diversas doses), utilizados em aplicação de produtos injetáveis na farmácia, devem ser devolvidos ao paciente quando existirem outras doses para uso posterior. Segundo a RDC/Anvisa nº 44/2009, “é vedado o armazenamento em farmácias e drogarias de medicamentos cuja embalagem primária tenha sido violada” (BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009). O farmacêutico deve orientar o paciente sobre os cuidados para o armazenamento, para preservar a qualidade do medicamento, segundo orientações das referências técnicas dos fabricantes.

Outros cuidados fundamentais no uso de frasco-ampola são:

- utilizar uma nova agulha a cada aspiração, preparação e aplicação;
- nunca manter uma agulha fixada na película de borracha (HUTIN *et al.*, 2003).

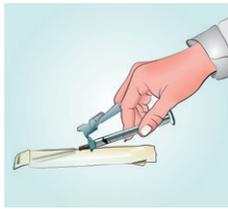
- ▶ **A reconstituição do medicamento deve ser feita de acordo com as instruções das referências técnicas dos produtores. Atenção ao volume e ao tipo de diluente a serem utilizados, bem como ao tempo e à temperatura recomendados para o uso de frascos multidoses.**

A Tabela 5-8 apresenta o procedimento para a reconstituição de um medicamento injetável no qual o pó se apresenta em frasco-ampola e o diluente em ampola.

Tabela 5-8. PREPARO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL COM RECONSTITUIÇÃO: PÓ EM FRASCO-AMPOLA E DILUENTE EM AMPOLA.

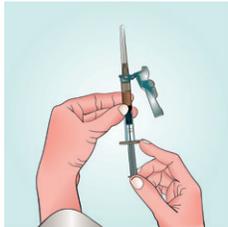
PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações, que se encontra descrito na Tabela 5-4.	
	<p>1. Bater suave e rapidamente com o dedo no topo da ampola, até o líquido descer totalmente para o corpo da ampola.</p> <p>➤ Reunir o volume total do líquido, garantindo a administração precisa da dose pretendida.</p>
	<p>2. Identificar o local indicado para quebrar a ampola e, com uma compressa seca em torno do gargalo, fazer pressão rápida e firme, no sentido a favor do corpo do profissional. Para envolver o gargalo da ampola, pode-se substituir a compressa seca pela face estéril da embalagem de papel da seringa.</p> <p>➤ Impedir que os estilhaços de vidro se direcionem para o sentido do rosto do profissional e provoquem traumatismo em seus dedos.</p>
	<p>3. Descartar o topo da ampola no coletor de materiais perfurocortantes.</p> <p>➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação de resíduos.</p>
	<p>4. Introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o conteúdo, puxando suavemente o êmbolo da seringa.</p> <ul style="list-style-type: none"> – O bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido. – Manter ampola e seringa na posição horizontal e, se necessário, invertê-las com cuidado, para facilitar a aspiração de todo o conteúdo necessário. <p>➤ Prevenir a aspiração de ar.</p> <p>➤ Evitar o desperdício do medicamento, garantir a administração da dose pretendida e evitar o desgaste do bisel.</p>
	<p>5. Remover a agulha do interior da ampola. Descartar a ampola no coletor de materiais perfurocortantes.</p> <p>➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação dos resíduos.</p>

continua na próxima página >



6. Fazer o reencapamento passivo da agulha (conforme a Figura 5-13).

➤ Evitar a contaminação da agulha durante a eliminação das bolhas de ar.



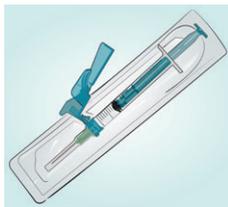
7. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo e, em seguida, pressioná-lo para expulsar o ar excedente.



8. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa:

- segurar a seringa na vertical, com a agulha para cima;
- bater no corpo da seringa, movimentando-a, para que as bolhas subam;
- puxar ligeiramente o êmbolo e, em seguida, empurrá-lo, expulsando o ar para o topo da seringa, sem eliminar o líquido.

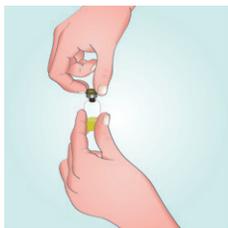
➤ Garantir a administração da dose pretendida.



9. Colocar a seringa preparada em uma superfície limpa (uma opção é dentro de sua embalagem original).

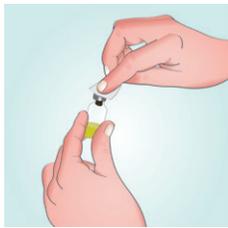
➤ Prevenir a contaminação do diluente.

Frasco-ampola



10. Remover a capa metálica (ou plástica) do frasco que contém o pó, expondo a cobertura de borracha.

➤ Expor a superfície que pode ser perfurada com a agulha.



11. Fazer a desinfecção da tampa de borracha com algodão ou compressa embebida em álcool a 70%.

Com o frasco-ampola em superfície plana, inserir a agulha no centro da tampa de borracha e injetar lentamente todo o diluente contra a parede interna do frasco.

Evitar a descarga direta no pó. Remover a agulha e protegê-la, reencapando-a, conforme a Figura 5-13.

➤ Promover a reconstituição do medicamento.

➤ Evitar a formação de bolhas ou espuma na superfície do pó.

continua na próxima página >



12. Dissolver o pó no diluente, fazendo movimentos circulares com o frasco-ampola entre as mãos, ou mantendo-o em apenas uma das mãos.

➤ Evitar a formação de espuma (resultante de agitação enérgica) para facilitar a aspiração total posterior do medicamento.



13. Medir na seringa o volume de ar igual ao que vai ser aspirado. Com o frasco em superfície plana, inserir a agulha no centro da tampa de borracha. Injetar o ar dentro do frasco-ampola, direcionando a agulha para a parede de vidro e evitando a injeção de ar diretamente sobre o líquido.

➤ Facilitar a aspiração do conteúdo, evitando a formação de uma pressão negativa.
➤ Evitar a formação de bolhas e espuma, facilitando a aspiração posterior do medicamento.



14. Inverter o frasco-ampola, mantendo o bisel abaixo do nível do líquido, e retirar a quantidade pretendida.

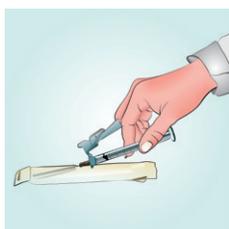
➤ Evitar a aspiração de ar.



15. Com a agulha dentro do frasco-ampola, puxar o êmbolo um pouco mais e, em seguida, pressioná-lo para expelir o ar excedente (que está na seringa).

16. Remover a agulha do interior do frasco-ampola.

➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação dos resíduos.



Fazer o reencapamento passivo da agulha (conforme a Figura 5-13).

➤ Evitar a contaminação da agulha durante a retirada das bolhas de ar.

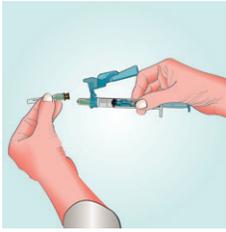


17. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa:

- segurar a seringa na vertical, com a agulha para cima;
- bater no corpo da seringa, movimentando-a, para que as bolhas subam;
- puxar ligeiramente o êmbolo e, em seguida, empurrá-lo, expulsando o ar para o topo da seringa, sem eliminar o líquido.

➤ Garantir a administração da dose pretendida.

continua na próxima página >



18. Desconectar a agulha que foi usada para aspiração e descartá-la no coletor de materiais perfurocortantes.

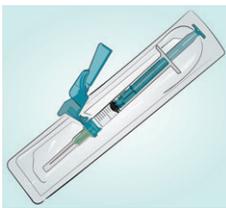
- Para isso, a agulha deve estar coberta pelo protetor, o que é feito por meio do reencapamento passivo, Figura 5-13.
- A desconexão deve ser feita com um movimento em rosca, no sentido anti-horário (em seringa com bico do tipo rosca), ou puxar (seringa com bico de encaixe por pressão).

Encaixar nova agulha no bico da seringa, usando técnica asséptica (manter o protetor da agulha e não encostar as mãos no canhão da agulha ou no bico da seringa).

➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação dos resíduos.

➤ Garantir o uso de agulha nova, o que evita dor desnecessária durante a aplicação.

➤ Evitar o uso de agulha que teve o bisel danificado durante a aspiração (o contato do bisel com a parede de vidro da ampola pode desgastá-lo).



19. Colocar a seringa preparada em uma superfície limpa (uma opção é dentro de sua embalagem original).

➤ Prevenir a contaminação do medicamento e a eventual perda de sua estabilidade.

A desinfecção do gargalo da ampola com preparação alcoólica é desnecessária. Se o farmacêutico optar por fazê-la, deverá seguir o tempo recomendado (30 segundos), usar uma compressa limpa e de uso único (HUTIN *et al.*, 2003).

A recomendação de uso de uma agulha para a preparação da dose e outra para a aplicação (item 18) não é consensual entre os autores.

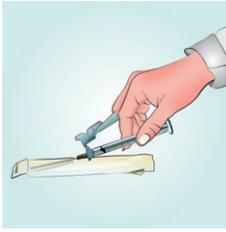
Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

Apesar de bastante raras, há apresentações em ampolas que contêm formas sólidas. O principal exemplo é a vacina BCG. Para o seu preparo, deve-se seguir todos os passos da Tabela 5-9.

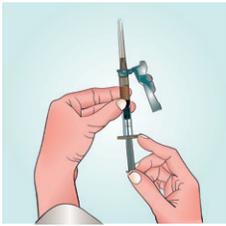
Tabela 5-9. PREPARO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL COM RECONSTITUIÇÃO: PÓ E DILUENTE EM AMPOLA.

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as preparações, que se encontra descrito na Tabela 5-4.	
Ampola com diluente	
	<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>➤ Reunir o volume total do líquido, garantindo a administração da dose pretendida.</p>
	<p>2. Identificar o local indicado para quebrar a ampola e, com uma compressa seca em torno do gargalo, fazer pressão rápida e firme, no sentido a favor do corpo do profissional. Para envolver o gargalo da ampola, pode-se substituir a compressa seca pela face estéril da embalagem de papel da seringa.</p> <p>➤ Impedir que os estilhaços de vidro se direcionem para o sentido do rosto do profissional e provoquem traumatismo em seus dedos.</p>
	<p>3. Descartar o topo da ampola no coletor de materiais perfurocortantes.</p> <p>➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação de resíduos.</p>
	<p>4. Introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o conteúdo, puxando suavemente o êmbolo da seringa.</p> <ul style="list-style-type: none"> – O bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido. – Manter ampola e seringa na posição horizontal e, se necessário, invertê-las com cuidado, para facilitar a aspiração de todo o conteúdo necessário. <p>➤ Prevenir a aspiração de ar.</p> <p>➤ Evitar o desperdício do medicamento, garantir a administração da dose pretendida e evitar o desgaste do bisel.</p>
	<p>5. Remover a agulha do interior da ampola. Descartar a ampola no coletor de materiais perfurocortantes.</p> <p>➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação dos resíduos.</p>

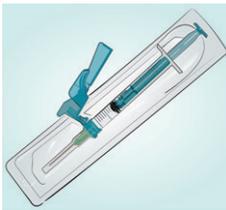
continua na próxima página >



6. Fazer o reencapamento passivo da agulha (conforme a Figura 5-13). ➤ Evitar a contaminação da agulha durante a retirada das bolhas de ar.



7. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo e, em seguida, pressioná-lo para expulsar o ar excedente.



8. Colocar a seringa preparada em uma superfície limpa (uma opção é dentro de sua embalagem original). ➤ Prevenir a contaminação do diluente.

Ampola com pó estéril



9. Bater levemente a ampola para que o pó se deposite no fundo. ➤ Evitar contato com o pó, especialmente no caso de vacina atenuada (BCG).

Identificar o local indicado para quebrar a ampola e, com uma compressa seca em torno do gargalo, fazer pressão rápida e firme, no sentido a favor do corpo do profissional. Para envolver o gargalo da ampola, pode-se substituir a compressa pela face estéril da embalagem de papel da seringa.

Para a quebra da ampola da vacina BCG, utilizar o saco plástico que a acompanha (original fornecido pelo fabricante).

Impedir que os estilhaços de vidro se direcionem para o sentido do rosto do profissional e provoquem traumatismo em seus dedos.



10. Descartar o topo da ampola no coletor de materiais perfurocortantes. ➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação de resíduos.

continua na próxima página >



11. Usando a seringa preenchida com o diluente, introduzir a agulha na ampola e descarregar lentamente todo o líquido contra a parede interna da ampola. É importante evitar descarregar diretamente sobre o pó.

- Promover a reconstituição do medicamento.
- Evitar a dispersão do pó.
- Evitar a formação de bolhas de ar ou espuma na superfície do pó.

Dissolver o pó no diluente, agitando suavemente a ampola em uma das mãos, ou fazendo movimentos circulares entre as mãos, até garantir a homogeneização total da preparação.

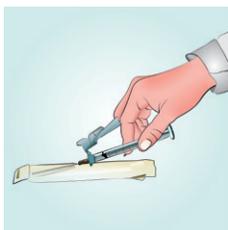
- Evitar a produção de espuma (resultante de agitação enérgica), que dificulta a posterior aspiração total do medicamento.



12. Introduzir a agulha na ampola e aspirar cuidadosamente o conteúdo, puxando suavemente o êmbolo da seringa.
- O bisel da agulha deve manter-se sempre abaixo do nível do líquido.
 - Manter ampola e seringa na posição horizontal e, se necessário, invertê-las com cuidado para facilitar a aspiração de todo o conteúdo necessário.

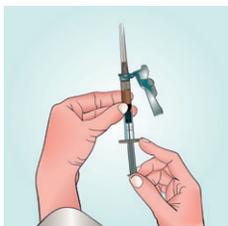
- Prevenir a aspiração de ar.
- Evitar o desperdício do medicamento, garantir a administração da dose pretendida e evitar o desgaste do bisel.

Remover a agulha do interior da ampola.

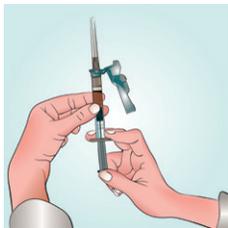


13. Fazer o reencapamento passivo da agulha (conforme a Figura 5-13).

- Evitar a contaminação da agulha durante a retirada das bolhas de ar.



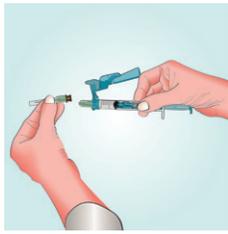
14. Posicionar a seringa com a agulha para cima. Puxar o êmbolo e, em seguida, pressioná-lo para expulsar o ar excedente.



15. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa:
- segurar a seringa na vertical, com a agulha para cima;
 - bater no corpo da seringa, movimentando-a, para que as bolhas subam;
 - puxar ligeiramente o êmbolo e, em seguida, empurrá-lo, expulsando o ar para o topo da seringa, sem eliminar o líquido.

- Garantir a administração da dose pretendida.

continua na próxima página >



16. Desconectar a agulha que foi usada para aspiração e descartá-la no coletor de materiais perfurocortantes.
- Para isso, a agulha deve estar coberta pelo protetor, o que é feito por meio do reencapamento passivo (Figura 5-13).
 - A desconexão deve ser feita com um movimento em rosca, no sentido anti-horário (em seringa com bico do tipo rosca), ou puxar (seringa com bico de encaixe por pressão).

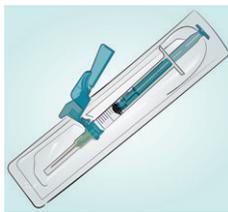
➤ Evitar acidentes e promover a correta destinação dos resíduos.



- Encaixar nova agulha no bico da seringa, usando técnica asséptica (manter o protetor da agulha e não encostar as mãos no canhão da agulha ou no bico da seringa).

➤ Garantir o uso de agulha nova, o que evita dor desnecessária durante a aplicação.

➤ Evitar o uso de agulha que teve o bisel danificado durante a aspiração (o contato do bisel com a parede de vidro da ampola pode desgastá-lo).



17. Colocar a seringa preparada em uma superfície limpa (uma opção é dentro de sua embalagem original).

➤ Prevenir a contaminação do medicamento e a eventual perda de sua estabilidade.

A desinfecção do gargalo da ampola com preparação alcoólica é desnecessária. Se o farmacêutico optar por fazê-la, deverá seguir o tempo recomendado (30 segundos), usar uma compressa limpa e de uso único (HUTIN *et al.*, 2003).

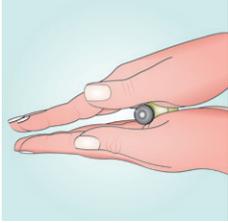
A recomendação de uso de uma agulha para o preparo da dose e outra para a aplicação (item 16) não é consensual entre os autores.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

O preparo de uma solução injetável (sem reconstituição) e acondicionada em frasco-ampola, como é o caso das insulinas, deve seguir a Tabela 5-10.

No caso de suspensões, acrescenta-se o cuidado de movimentar o frasco-ampola ou a ampola antes da aspiração da dose a ser administrada, para promover a ressuspensão e a consequente administração da dose certa. Para a insulina NPH ou pré-mistura, fazer pelo menos 20 movimentos circulares.

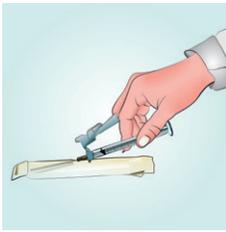
Tabela 5-10. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTO INJETÁVEL SEM RECONSTITUIÇÃO: SOLUÇÃO OU SUSPENSÃO EM FRASCO-AMPOLA.

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
	<p>1. Remover a capa metálica (ou plástica) do frasco que contém a solução ou suspensão, expondo a cobertura de borracha.</p> <p>➤ Expor a superfície que pode ser perfurada com a agulha.</p>
	<p>2. Se suspensão, movimentar o frasco-ampola para promover a ressuspensão. Para a insulina NPH ou pré-mistura de insulina, fazer pelo menos 20 movimentos circulares.</p> <p>➤ Permitir a dose certa.</p>
	<p>3. Fazer a desinfecção da película de borracha com algodão ou compressa embebida em álcool a 70%.</p> <p>➤ Evitar a contaminação do medicamento.</p>
	<p>4. Medir na seringa o volume de ar igual ao que vai ser aspirado. Com o frasco em superfície plana, inserir a agulha no centro da tampa de borracha. Injetar o ar dentro do frasco-ampola.</p> <p>➤ Facilitar a aspiração do conteúdo, evitando a formação de uma pressão negativa.</p>
	<p>5. Inverter o frasco-ampola, mantendo o bisel abaixo do nível do líquido, e retirar a quantidade pretendida.</p> <p>➤ Evitar a aspiração de ar.</p>

continua na próxima página >



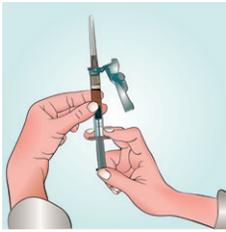
6. Com a agulha dentro do frasco-ampola, puxar o êmbolo um pouco mais e, em seguida, pressioná-lo, para expelir o ar excedente (que está na seringa).



7. Remover a agulha do interior do frasco-ampola.

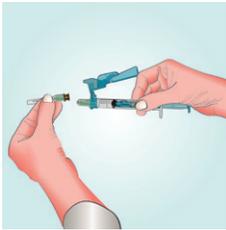
Fazer o reencapamento passivo da agulha (conforme a Figura 5-13).

- Evitar a contaminação da agulha durante a retirada das bolhas de ar.



8. Para eliminar eventuais bolhas de ar dentro da seringa:
- segurar a seringa na vertical, com a agulha para cima;
 - bater no corpo da seringa, movimentando-a, para que as bolhas subam;
 - puxar ligeiramente o êmbolo e, em seguida, empurrá-lo, expulsando o ar para o topo da seringa, sem eliminar o líquido.

- Garantir a administração da dose pretendida.



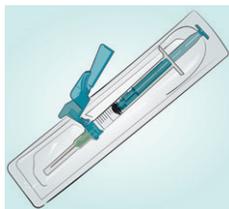
9. Desconectar a agulha que foi usada para aspiração e descartá-la no coletor de materiais perfurocortantes.
- A desconexão deve ser feita com um movimento em rosca, no sentido anti-horário (em seringa com bico do tipo rosca), ou puxar (seringa com bico de encaixe por pressão).

- Evitar acidentes e promover a correta destinação dos resíduos.

Encaixar nova agulha no bico da seringa, usando técnica asséptica (manter o protetor da agulha e não encostar as mãos no canhão da agulha ou no bico da seringa).

- Garantir o uso de agulha nova, o que evita dor desnecessária durante a aplicação.
- Evitar o uso de agulha que teve o bisel danificado durante a aspiração (o contato do bisel com a parede de vidro da ampola pode desgastá-lo).

continua na próxima página >



10. Colocar a seringa preparada em uma superfície limpa (uma opção é dentro de sua embalagem original).

➤ Prevenir a contaminação do medicamento e a eventual perda de sua estabilidade.

A desinfecção do gargalo da ampola com preparação alcoólica é desnecessária. Se o farmacêutico optar por fazê-la, deverá seguir o tempo recomendado (30 segundos), usar uma compressa limpa e de uso único (HUTIN *et al.*, 2003).

A recomendação de uso de uma agulha para o preparo da dose e outra para a aplicação (item 9) não é consensual entre os autores.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

A possibilidade de associar diferentes injetáveis na mesma seringa deve ser confirmada nas referências técnicas sobre medicamentos, pelo risco da ocorrência de incompatibilidades. Também designadas como interações farmacêuticas, as incompatibilidades são fenômenos de natureza física, química ou físico-químicas que ocorrem quando se faz a mistura de dois ou mais medicamentos ou de um medicamento com um diluente, durante o preparo ou o período de conservação e/ou administração. Essas reações podem causar:

- alterações organolépticas (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 fato 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.**

A associação de dois tipos de insulina é um exemplo de mistura possível. Porém, só pode ser realizada considerando alguns pré-requisitos. São eles:

- uso de seringa com agulha fixa. Seringas com agulhas removíveis (em que se consegue separar seringa e agulha) causam a aspiração de volumes diferentes do prescrito, quando se trata de misturas;
- somente são permitidas as misturas de insulina de ação intermediária (NPH) com insulina de ação rápida (regular), e de insulina de ação intermediária (NPH) com análogo de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte e glulisina);
- a injeção de ar nos frascos-ampola deve ser feita sempre e em quantidade igual à dose prescrita da insulina correspondente;
- a primeira insulina a ser aspirada deve ser sempre a insulina de ação rápida ou ultrarrápida. Depois disso, eliminam-se as bolhas de ar presentes no interior da seringa e se aspira a insulina NPH. Se nessa última etapa for aspirada dose superior à prescrita, deve-se descartar a seringa e começar novamente.

REFERÊNCIAS

AGAÇ, E.; GÜNES, U. Y. Effect on pain of changing the needle prior to administering medicine intramuscularly: a randomized controlled trial. *Journal of advanced nursing*, Oxford, v. 67, n. 3, p. 563-568, 2010.

BRASIL. Ministério da Economia. Secretaria do Trabalho. Comissão Nacional Permanente da NR 32. *Norma regulamentadora nº 32*. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/trabalho-e-previdencia/pt-br/composicao/orgaos-especificos/secretaria-de-trabalho/inspecao/seguranca-e-saude-no-trabalho/ctpp-nrs/norma-regulamentadora-no-32-nr-32>>. Acesso em: jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Economia. Secretaria Especial de Previdência e Trabalho. Portaria nº 915, de 30 de julho de 2019. Aprova a nova redação da Norma Regulamentadora nº 01 – Disposições Gerais. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 31 jul. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho/pt-br/inspecao/seguranca-e-saude-no-trabalho/sst-portarias/2019/portaria_seprr_915_aprova_a_nova_nr_01.pdf>. Acesso em: jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ. *Anexo 01: Protocolo para a Prática de Higiene das Mãos em Serviços de Saúde*. Protocolo integrante do Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 78, 18 ago. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação*. Brasília, 2014.

COCOMAN, A.; MURRAY, J. Intramuscular injections: a review of best practice for mental health nurses. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, Oxford, v. 15, p. 424-434, 2008.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). *Serviço de vacinação por farmacêuticos* – Documentação do processo de cuidado. Brasília: CFF, 2021. 56 p.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. *Norma nº 013/2014*. Uso e gestão de luvas nas unidades de saúde. Lisboa, 2014a. Disponível em: <<http://www.dgs.pt>>. Acesso em: dez. 2014.

FRID, A. H. *et al.* New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clinic proceedings*, Rochester, v. 91, n. 9, p. 1231-1255, 2016. Disponível em: <[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(16\)30321-4/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(16)30321-4/fulltext)>. Acesso em: jul. 2021.

HAN, P. *et al.* Models of the cutting edge geometry of medical needles with applications to needle design. *International Journal of Mechanical Sciences*, [S.l.], v. 65, n. 1, p. 157-167, 2012.

HIRSCH, L. *et al.* Impact of a Modified Needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. *Journal of diabetes science and technology*, Foster City, v. 6, n. 2, p. 328-335, 2012.

HUTIN, Y. *et al.* Best infection control practices for intradermal, subcutaneous, and intramuscular needle injections. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva, v. 81, n. 7, p. 491-500, 2003.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. Erros de medicação, riscos e práticas seguras na terapia com insulinas. *Boletim ISMP Brasil*, Belo Horizonte, v. 1, n. 2, 2012.

JABER, A. *et al.* A novel needle for subcutaneous injection of interferon beta-1a: effect on pain in volunteers and satisfaction in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*, London, v. 8, n. 38, 2008.

LIPPERT, W. C.; WALL, E. J. Optimal Intramuscular Needle-Penetration Depth. *Pediatrics*, Springfield, v. 122, n. 3, p. 556-563, 2008.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Departamento da Qualidade. *Norma de Orientação Farmacêutica: Higienização das mãos*. Lisboa, 2009b.

PHARMACEUTICAL SOCIETY OF AUSTRALIA. *Practice Guidelines for the provision of immunization services within pharmacy*. [S.l.], 2014.

PLÁCIDO, G. M.; GUERREIRO, M. P. (coord.). *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos: uma abordagem prática*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2015. 260 p. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf>. Acesso em: jan. 2022.

RAPPARINI, C. *Manual de implementação: programa de prevenção de acidentes com materiais perfurocortantes em serviços de saúde*. São Paulo: Fundacentro, 2010.

WILLIS, J.; TODOROV, A. First impressions: Making up your mind after a 100-ms exposure to a face. *Psychological Science*, [S.l.], v. 17, n. 7, p. 592-598, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Best practices for injections and related procedures toolkit*. Geneva, 2010. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44298>>. Acesso em: ago. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health care settings*. Geneva, 2016.

ZAYBAK, A. *et al.* Does obesity prevent the needle from reaching muscle in intramuscular injections? *Journal of advanced nursing*, Oxford, v. 58, n. 6, p. 552-556, Jun. 2007.

Bibliografia adicional

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada nº 50, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 39, 20 mar. 2002.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 306, de 7 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 49, 10 dez. 2004.

ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA. Lei nº 131, de 4 de setembro de 2015. Quarta alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, conformando-o com a Lei nº 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, Lisboa, n. 173, p. 7010-7048, 4 set. 2015.

AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION. *The Australian Immunisation Handbook 10th edition*. Canberra, 2013. Disponível em: <<http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>>. Acesso em: abr. 2014.

AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P. *Deliberação nº 139/CD/2010*. Lisboa: INFARMED I.P, 2010a.

AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P. *Deliberação nº 145/CD/2010*. Lisboa: INFARMED I.P, 2010b.

AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE I.P. *Deliberação nº 1502/2014*. Lisboa: INFARMED I.P, 2010c.

BEARDSLEY, R. S.; KIMBERLIN, C. L.; TINDALL, W. N. *Communication skills in pharmacy practice: A practical guide for students and practitioners*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

BRASIL. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, 11 ago. 2014. Edição extra.

BRASIL. Ministério da Saúde; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ. *Anexo 03: Protocolo de Segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos*. Brasília, 2013b.

CONSELHO DA QUALIDADE DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. *Glossário Farmacêutico Português*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2010.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. *Circular normativa nº 13/DQS/DSD*. Orientação de boa prática para a higiene das mãos nas unidades de saúde. Lisboa, 2010. Disponível em: <<http://www.dgs.pt>>. Acesso em: dez. 2014.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. *Orientação nº 016/2014*. Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2014/2015. Lisboa, 2014b. Disponível em: <<http://www.dgs.pt>>. Acesso em: abr. 2014.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Programa Nacional de Vacinação 2012. *Norma nº 040/2011*. Lisboa, 2011. Disponível em: <<http://www.dgs.pt>>. Acesso em: dez. 2014.

IMMUNISATION ACTION COALITION. *Screening checklist for contraindications to vaccines for adults*. Minnesota, [201-?]. Disponível em: <<http://www.immunize.org>>. Acesso em: jul. 2015.

IMMUNISATION procedures. In: SALISBURY, D.; RAMSAY, M.; NOAKES, K. (coords.). *Immunisation against infectious disease*. London: Department of Health, 2012. p. 25-24.

INFOPEdia. Porto: Porto Editora, 2003-2014. Disponível em: <<http://www.infopedia.pt/termosmedicos>>. Acesso em: dez. 2014.

INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT. *How-to guide: prevent harm from high-alert medications*. Cambridge, MA., 2012. Disponível em: <<http://www.ihl.org>>. Acesso em: dez. 2014.

KROGER, A. T.; ATKINSON, W. L.; PICKERING, L. K. General Immunisation Practices. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. (eds.). *Vaccines*. 6. ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2012 p. 88-112.

LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. *Lippincott's nursing procedures*. 5. ed. Philadelphia, 2008.

MCALDER, P.; TODOROV, A.; BELIN, P. How do you say “hello”? Personality impressions from brief novel voices. *PLoS one*, San Francisco, v. 9, n. 3, p. 1-9, 2014.

MONTEIRO, C.; MARQUES, F. B.; RIBEIRO, C. F. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, [S.l.], v. 23, n. 1, 63-73, 2007.

NATIONAL CENTER FOR IMMUNIZATION AND RESPIRATORY DISEASES. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, Atlanta, v. 60, n. 2, p. 1-64, 2011.

NISBET, A. C. Intramuscular gluteal injections in the increasingly obese population: retrospective study. *BMJ: British medical journal / British Medical Association*, London, v. 332, n. 7542, p. 637-638, Mar. 2006.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Departamento da Qualidade. *Norma de Orientação Farmacêutica: Administração de Medicamentos Injectáveis*. Lisboa, 2009a.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS; ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS; GRUPO FARMACÊUTICO DA UNIÃO EUROPEIA. *Boas práticas de farmácia*. 2. ed. Lisboa, 2001.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 288/2001, de 10 de novembro. Aprova o novo Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. *Diário da República: série I*, Lisboa, n. 261, p. 7150-7165, 10 nov. 2001. Com as alterações introduzidas por diplomas posteriores.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto. No uso da autorização legislativa concedida pela Lei nº 20/2007, de 12 de junho, estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina. *Diário da República: série I*, Lisboa, n. 168, p. 6083-6090, 31 ago. 2007. Com as alterações introduzidas por diplomas posteriores.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1429/2007, de 2 de novembro. Define os serviços/procedimentos farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias. *Diário da República: série I*, Lisboa, n. 211, p. 7993, 2 nov. 2007.

POTTER, P. *et al. Fundamentals of nursing*. 8. ed. [S.l.]: Mosby, 2014.

ROVERS, J. P. *et al. A practical guide to pharmaceutical care*. Washington: American Pharmaceutical Association, 1998.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: Fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.

CAPÍTULO 6

FASE DE ADMINISTRAÇÃO

Beatriz Pinto Coelho Lott
Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas
Gabriela Moura Plácido
José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- ▶ Enunciar as características da administração por via parenteral de produtos injetáveis;
- ▶ Comentar resumidamente as particularidades das vias subcutânea (SC) e intramuscular (IM);
- ▶ Descrever as regiões anatômicas recomendadas para a administração de produtos injetáveis por vias SC e IM;
- ▶ Descrever a delimitação rigorosa de lugares de aplicação de produtos por via IM;
- ▶ Detalhar os procedimentos da administração de produtos pelas vias SC e IM;
- ▶ Discutir o risco de exposição acidental ao sangue;
- ▶ Dar exemplos de providências a adotar na prevenção de acidente percutâneo;
- ▶ Discorrer a respeito das providências recomendadas depois de acidente com material biológico.

6.1 VIA DE ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

A via parenteral permite a administração de produtos diretamente na circulação sistêmica ou em tecidos vascularizados. Conforme referido no Capítulo 3, a escolha desta via depende de fatores como:

- falta de cooperação do paciente (por impossibilidade de acesso à via oral, vômitos ou inconsciência);
- características do produto a administrar, como sua estabilidade ou o padrão de absorção no trato gastrointestinal (p. ex., a insulina é desnaturada em meio ácido e a heparina é pouco absorvida);
- rapidez de início de ação pretendida.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) defende que a via parenteral seja utilizada somente na impossibilidade do uso de outras vias (por exemplo, oral ou retal), considerando ser esta a melhor forma de prevenir lesões locais ou infecções associadas às injeções (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010).

O Quadro 6-1 apresenta as vantagens e desvantagens da via de administração por injeção parenteral.

Quadro 6-1. VANTAGENS E DESVANTAGENS DA VIA PARENTERAL.

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 no fígado. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reversão difícil do efeito do produto depois da administração; ➤ Em geral, necessidade de intervenção de profissionais da saúde qualificados; ➤ Risco de infecção, se não forem cumpridas as exigências de assepsia; ➤ Risco de lesões locais; ➤ Gera maior desconforto ou dor do que outras vias de administração.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

A administração parenteral inclui diferentes vias (p. ex., a via intravenosa, intra-arterial, intra-dérmica, subcutânea, intramuscular ou intracardíaca). Na farmácia comunitária, considerando o tipo de produto habitualmente administrado (anticoncepcionais, vacinas e anti-inflamatórios), as vias utilizadas são a SC e a IM. Neste capítulo serão explanadas apenas estas duas vias de administração.

Quando um produto é administrado diretamente na circulação sanguínea (por via intravenosa), está logo disponível para distribuição, atingindo rapidamente lugares de ação, o que resulta num efeito praticamente de pronto. Quando administrado em tecidos vascularizados (p. ex., no tecido subcutâneo ou muscular), o efeito é mais lento, pois, em um primeiro momento, o produto tem de ser absorvido para então atingir a circulação sanguínea. O tempo para que o efeito seja atingido, incluindo o início e a duração, está condicionado por diferentes fatores. A velocidade de absorção das vias depende de:

- fatores intrínsecos ao produto, como o tamanho da molécula do fármaco, a sua solubilidade e o gradiente de concentração. Uma vez que a absorção nos tecidos subcutâneo e intramuscular ocorre por difusão simples, em razão do gradiente de concentração entre o depósito de fármaco e o plasma, o grau de absorção é limitado pela solubilidade do produto no líquido intersticial. Por 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 lugar de 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 produto é administrado no tecido subcutâneo (tecido conjuntivo abaixo da derme). Por ser pouco vascularizado, a absorção do produto através dos capilares neste tecido é lenta e contínua, produzindo um efeito duradouro desejado para diversos tipos de tratamento.

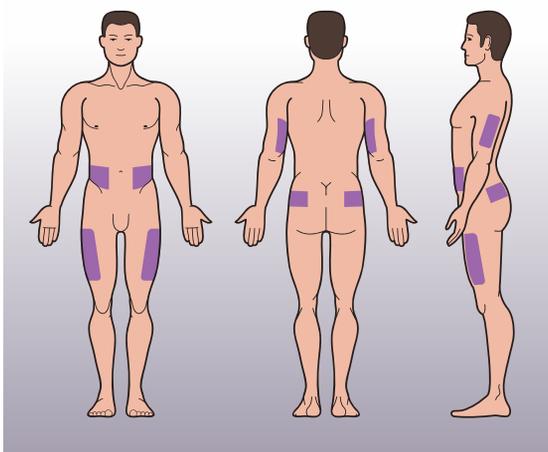
O tecido subcutâneo é sensível a preparações irritantes e a grandes volumes, razão pela qual essa via é utilizada para a administração de soluções e suspensões que não apresentem estas características. A maioria das apresentações farmacêuticas aplicadas por esta via tem veículo aquoso, embora atualmente existam algumas delas com veículos não aquosos.

A literatura não tem consenso quanto ao volume máximo a administrar, sendo frequentemente mencionado entre um e dois mililitros. A administração de volumes maiores provoca a acumulação de líquido nos tecidos, o que pode causar abscessos estéreis, dolorosos e duros.

Teoricamente, a administração de produtos por esta via pode ser feita em toda a superfície subcutânea. Porém, a seleção do lugar de administração tem de considerar a espessura da camada de tecido subcutâneo que acomode o volume injetado, a ausência de músculos muito espessos e a proximidade de proeminências ósseas ou nervos subjacentes ao lugar de aplicação.

As regiões indicadas para aplicação subcutânea (Figura 6-1) oferecem fácil acesso, menor inervação e mais facilidade de se conseguir fazer uma prega subcutânea para a correta administração.

Figura 6-1. REGIÕES RECOMENDADAS PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA SUBCUTÂNEA.



Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019), estas regiões são:

- braços: face posterior, três a quatro dedos* abaixo da axila e acima do cotovelo;
- nádegas: quadrante superior lateral externo;
- coxas: face anterior e lateral externa superior, quatro dedos* abaixo da virilha e acima do joelho;
- abdômen: regiões laterais direita e esquerda, com distância de três a quatro dedos da cicatriz umbilical.

* Atenção: considerar dedos de quem está recebendo a insulina.

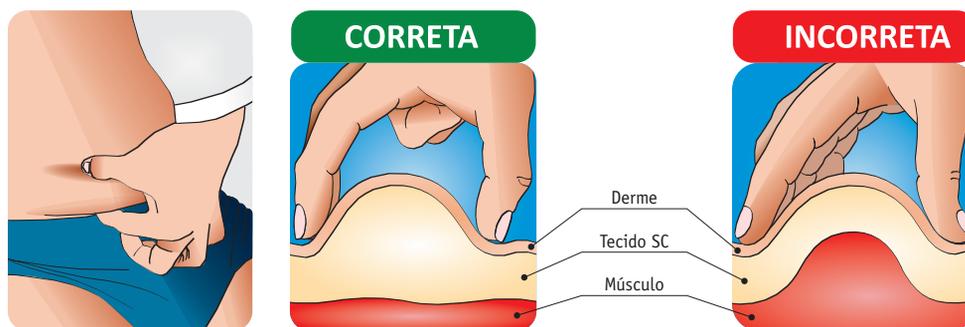
Quanto aos lugares para a aplicação de vacinas subcutâneas, a região superior do braço e a região ântero-lateral da coxa são as mais indicadas.

Para garantir que os produtos sejam efetivamente depositados no tecido subcutâneo, devem ser observados aspectos como a espessura da camada subcutânea e o comprimento da agulha (FRID *et al.*, 2016).

Diversos estudos concluíram que a espessura da pele tem pouca variedade entre indivíduos de diferentes idades, gênero, índice de massa corpórea, etnias e regiões geográficas. Em adultos, a pele tem espessura média de 2,0 a 2,5 mm, sendo mais fina em crianças. Já a espessura do tecido subcutâneo tem grande variedade, a depender de fatores como índice de massa corpórea (IMC), gênero e região do corpo. Para reduzir o risco de aplicação intramuscular, o uso de agulhas curtas é indicado para a administração de produtos injetáveis no tratamento do diabetes, independentemente do perfil físico dos pacientes (FRID *et al.*, 2016).

Regra geral, a administração por via SC é feita na prega subcutânea e indicada quando a distância avaliável entre a pele e o músculo é maior que o comprimento da agulha a ser usada. A avaliação deve ser feita usando dois dedos, preferencialmente o polegar e o indicador, sendo possível acrescentar um terceiro dedo para isso, mas nunca usar toda a mão para se obter essa prega, por causa de risco de injeção IM (Figura 6-2) (FRID *et al.*, 2016).

Figura 6-2. REALIZAÇÃO DE PREGA SUBCUTÂNEA.



Fonte: autoria própria.

As orientações para a escolha da agulha para a aplicação SC estão descritas no item 6.4.

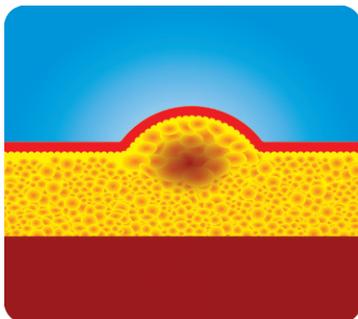
A administração por via SC provoca pouco traumatismo tecidual no lugar de inserção da agulha e o risco de lesão, caso se atinjam vasos sanguíneos de grande calibre ou nervos, é baixo.

As injeções repetidas no mesmo lugar aumentam a possibilidade de reações, tanto pelo trauma da agulha, como pelas características e pelo volume do produto depositado, o que pode causar alterações na estrutura do tecido adiposo, comprometendo a absorção do medicamento. É importante fazer rodízio de lugares de aplicação, para reduzir ou eliminar o risco de aparecimento de complicações (Quadro 6-2), como lipodistrofia e excessiva formação de tecido cicatricial, mais frequentes em administrações continuadas (p. ex., heparinas de baixo peso molecular e insulino-terapia).

Como consequência de aplicação de insulina, a lipodistrofia pode se apresentar de duas formas: lipoatrofia e lipo-hipertrofia. Na lipoatrofia, há perda de tecido adiposo, com aspecto de uma depressão. A lipo-hipertrofia é mais frequente e se apresenta com endurecimento do tecido adiposo (Figura 6-3). Não se deve aplicar insulina em lugares que tenham qualquer um dos tipos de lipodistrofia (GENTILE *et al.*, 2016).

- ▶ **Fotografias de lipo-hipertrofia e lipoatrofia cutâneas podem ser encontradas em Kadiyala, Walton e Sathyapalan (2014), Gentile *et al.* (2016) e Sociedade Brasileira de Diabetes (2017), respectivamente em: <<https://bjd-abcd.com/index.php/bjd/article/view/37/88>>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014793/pdf/13300_2016_Article_187.pdf>; <<https://www.diabetes.org.br/publico/images/2017/posicionamento-oficial-sbd-01-2017.pdf>>.**

Figura 6-3. LIPO-HIPERTROFIA.



Fonte: autoria própria.

Quadro 6-2. POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES DO USO DA VIA SUBCUTÂNEA.

- Lesão local: dor, nódulos ou necrose de tecidos;
- Infecções inespecíficas ou abscesso;
- Lipodistrofia;
- Excessiva formação de tecido cicatricial, por injeções repetidas no mesmo lugar.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

- ▶ **A lipodistrofia pode se apresentar de duas formas: lipoatrofia (menos frequente) e lipo-hipertrofia, complicação que surge, em grande parte, em pacientes que fazem uso de insulina, com incidência entre 50% e 60%.**

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

Exemplos de produtos administrados por esta via em farmácia comunitária: heparinas de baixo peso molecular (p. ex., enoxaparina, Clexane®), insulinas (p. ex., Insulina NPH), alguns hormônios (p. ex., alfafolitropina, Gonal F®; somatropina, Omnitrope®), anticorpos monoclonais (p. ex. denosumabe, Prolia®) e algumas vacinas (p. ex., vacina de vírus varicela-zóster atenuado, Zostavax®).

6.3 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A VIA INTRAMUSCULAR

A administração por via IM deposita o medicamento diretamente no tecido muscular profundo. O músculo estriado tem elevada vascularização, o que oferece mais absorção em comparação ao tecido subcutâneo, resultando em ação sistêmica mais rápida.

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

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

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

A administração de 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 de sensação e/ou mobilidade do membro e necrose.

As orientações para a escolha da agulha para a aplicação IM estão descritas no item 6.4.

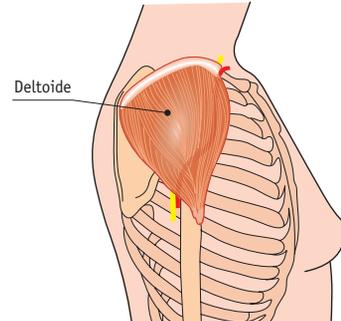
Os músculos que tenham grande área vascular permitem rápida absorção e, em relação a outros músculos, menos risco de lesão de estruturas anatômicas subjacentes (vasos de grande calibre, ossos e estruturas nervosas). São considerados mais adequados e seguros para administração de medicamentos:

- deltoide;
- glúteo máximo;
- glúteos médio e mínimo;
- vasto-lateral.

O Quadro 6-3 sistematiza algumas características de músculos para a administração de medicamentos injetáveis.

Quadro 6-3. CARACTERÍSTICAS DE MÚSCULOS PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.**CARACTERÍSTICAS DE REGIÕES HABITUALMENTE USADAS NA APLICAÇÃO POR VIA IM****Região deltoide**

- Músculo: deltoide.
- Vantagem: músculo de acesso muito fácil.
- Desvantagens: pequena massa muscular; risco de dano neurovascular pela proximidade dos nervos axial, radial e braquial e da artéria braquial, que se encontram na parte superior do braço, por debaixo do tríspite braquial e ao longo do úmero.
- Volume a administrar: 0,5 mL a 2 mL.
- Posição de administração: sentada ou deitada.



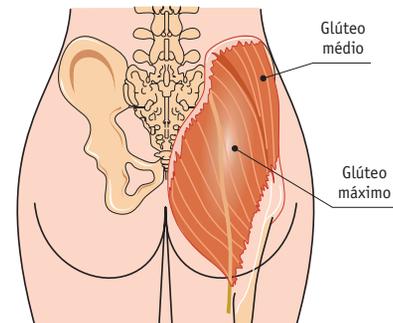
Músculo recomendado para a administração de **vacinas** em indivíduos a partir dos 24 meses de idade, segundo o Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação (BRASIL, 2014).

Deve-se evitar o seu uso para administrações sucessivas e frequentes, bem como de substâncias mais irritantes, dada a possibilidade de abscesso e necrose locais.

Deve ser usado quando outras opções não forem possíveis.

Região dorsoglútea

- Músculos: glúteo máximo (o glúteo médio pode também ser atingido).
- Vantagem: grande massa muscular.
- Desvantagens: risco de atingir o nervo ciático (ou isquiático) e artéria glútea superior (COCOMAN; MURRAY, 2008; MISHRA; STRINGER, 2010). Inconsistência da espessura do tecido adiposo (subcutâneo). Quando muito espesso, há risco de deposição errônea no tecido subcutâneo, o que é mais provável em pessoas com obesidade e em mulheres (ZAYBAK *et al.*, 2007).
- Volume a administrar: 1 mL a 5 mL.
- Posição de administração: decúbito ventral, com rotação dos pés para dentro (confere mais relaxamento).

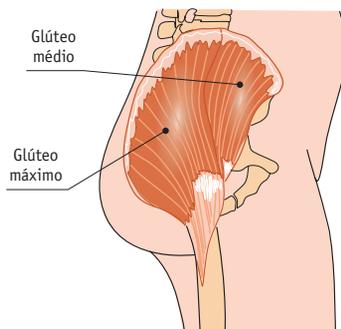


Não indicado para crianças e pessoas com atrofia muscular local.

Não é lugar recomendado para aplicação rotineira de vacinas, segundo a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Região ventro-glútea

- Músculos: glúteos médio e mínimo.
- Vantagens: grande massa muscular livre de estruturas anatômicas importantes, como nervos e vasos de grande calibre.
- Desvantagens: possibilidade de o paciente observar a aplicação, gerando ansiedade. Requer considerável treino dos profissionais da saúde para a aplicação de injeção.
- Volume a administrar: 1 mL a 5 mL.
- Posições de administração: decúbito dorsal ou lateral.



Lugar preferencial e mais seguro em qualquer faixa etária, sobretudo em indivíduos muito magros ou com edema (COSKUN; KILIC; SENTURE, 2016).

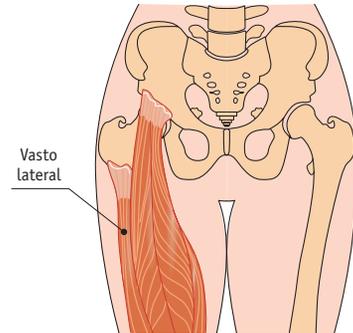
Indicado para grandes volumes e para medicamentos mais viscosos e irritantes.

continua na próxima página

CARACTERÍSTICAS DE REGIÕES HABITUALMENTE USADAS NA APLICAÇÃO POR VIA IM

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. A aplicação tem melhor controle em crianças agitadas. Pode ser usado por adultos em autoadministração.
- Desvantagem: a presença de terminações nervosas torna a injeção mais dolorosa, aumentando o risco de mal-estar depois da injeção.
- Volume a administrar: adultos: 1 mL a 5 mL. Crianças: 1 mL a 3 mL.
- Posição de administração: sentada ou deitada.



Recomendado para recém-nascidos e crianças, podendo ser usado em crianças mais velhas ou adultos. É o lugar indicado para a aplicação de vacinas em crianças com menos de 24 meses, segundo o Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação (BRASIL, 2014).

Fonte: adaptado de Placido e Guerreiro (2015) e Ogston-Tuck (2014).

A melhor posição para a administração de qualquer injeção por via IM é a que mantém o músculo relaxado, confere maior conforto e melhor delimitação. As posições sentada e em decúbito acrescentam a vantagem de reduzir o risco de danos no indivíduo, na ocorrência de síncope.

CONTRAINDICAÇÃO DE ADMINISTRAÇÃO NA REGIÃO DELTOIDE:

- indivíduos com antecedentes de Acidente Vascular Cerebral (AVC);
- indivíduos com parestesias ou parestias dos braços;
- indivíduos submetidos a mastectomia ou esvaziamento de linfonodos cervicais.

CONTRAINDICAÇÃO DE ADMINISTRAÇÃO NA REGIÃO DORSOGLÚTEA:

- 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 lugar de injeção (BUXTON, 2006).

Nos músculos deltoide e vasto-lateral, a absorção é mais rápida em comparação com a mesma administração no glúteo, o que se atribui ao fato de, neste último lugar, existir mais gordura subcutânea e a região ter menos perfusão (BUXTON, 2006).

As diferenças na distribuição de gordura subcutânea entre gêneros pode justificar a menor absorção de medicamento nas mulheres, em comparação aos homens, sobretudo quando a administração é feita na região dorso-glútea (BUXTON, 2006). Pelo fato de as mulheres apresentarem espessura de tecido subcutâneo mais elevada, o farmacêutico deve ter atenção especial na escolha da agulha para a aplicação de anticoncepcionais. Estes medicamentos têm aplicação muito frequente nas farmácias do país e, segundo recomendação dos fabricantes, devem ser aplicados preferentemente na região dorso-glútea. Indivíduos com obesidade pronunciada ou edemaciados podem ter absorção diferente.

Várias publicações recentes alertam para o fato de que parte das injeções intramusculares tem sido aplicadas inadvertidamente no tecido subcutâneo. Soliman *et al.* (2018) estimam que as taxas de sucesso da aplicação destes medicamentos no tecido muscular foram entre 32% e 52%, podendo ser ainda menores em pacientes com obesidade e/ou naqueles em uso de antipsicóticos.

A seleção do **lugar de administração intramuscular** deve considerar:

- a dimensão do músculo, que deve ser volumoso e bem desenvolvido;
- a condição muscular do paciente, como a presença de rigidez, flacidez, hérnias, parestesia ou atrofia;
- o volume do medicamento a administrar (indivíduos de estatura média podem receber maior volume que indivíduos magros ou crianças);
- a preferência do paciente, caso não se sobreponha às recomendações técnicas dos fabricantes.

Comparada com a via SC, a via intramuscular apresenta mais 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, como por exemplo no nervo ciático;
- Lesão inflamatória muscular, causada, por exemplo, pela administração de substância irritante ou de grande volume;
- Lesão no osso, por inserção da agulha;

continua na próxima página

- Lesão de articulações, como por exemplo, o ombro, com subsequente dor e restrição na amplitude de movimentos;
- Aparecimento de infecções inespecíficas, abscessos estéreis ou sépticos, nódulos, fibroses ou hematomas;
- Administração do medicamento fora do tecido muscular, pela espessura elevada da camada subcutânea em alguns indivíduos.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

A via IM deve ser evitada ou usada com precaução em pacientes que tenham coagulação comprometida por distúrbios hematológicos e/ou por terapêutica anticoagulante, dado o elevado risco de formação de hematoma.

Se for necessário ou obrigatório recorrer à utilização da via IM nestes pacientes, e se as características do medicamento o permitirem, deve-se optar por agulha mais fina e/ou aplicar, no fim 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 alterada.

- **Acelerada por aplicação de calor (p. ex., banho quente), por massagem ou pela prática de exercício físico. Estes são estímulos que aumentam a vasodilatação local;**
- **Retardada pela administração concomitante de vasoconstritores (p. ex., adrenalina) ou aplicação de gelo.**

A via SC propicia absorção tecidual mais lenta que a via IM.

6.4 TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO

Cada via, subcutânea ou intramuscular, tem uma técnica específica de administração, embora alguns procedimentos sejam comuns. A seguir, apresentam-se tabelas que descrevem e fundamentam o procedimento de administração de medicamentos injetáveis por vias SC e IM.

O procedimento inicial e padrão que deve ser executado na administração, tanto na via SC como na IM, está descrito na Tabela 6-1.

Tabela 6-1. PROCEDIMENTO INICIAL DA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
<p>Criar um clima calmo e seguro. Informar o paciente sobre o procedimento, mantendo seringa e agulha fora do seu ângulo de visão.</p> <p>Importante considerar que a preparação do material deve ser feita diante do paciente.</p>	<p>Diminuir a ansiedade que pode se manifestar quando o paciente vê o material.</p> <p>Dar garantia ao paciente de que o material usado é descartável e preparado logo antes da aplicação.</p>
<p>Escolher a região anatômica para a administração do medicamento.</p> <p>O lugar escolhido deve ser livre de cicatriz, tatuagem, mancha, lesão e prótese de silicone.</p>	<p>Garantir que o medicamento seja administrado no lugar adequado.</p>
<p>Posicionar confortavelmente o paciente. Se aplicável, indagá-lo quanto ao lugar da última administração e/ou conferir o registro escrito desta informação.</p>	<p>Garantir o rodízio de lugares de administração para prevenir complicações, como a formação de nódulos ou áreas dolorosas.</p>
<p>Identificar o lugar exato para fazer a aplicação.</p>	<p>Garantir que o medicamento seja administrado com segurança no lugar adequado.</p>
<p>Fazer antissepsia no lugar de aplicação.</p>	<p>Diminuir a carga biológica da pele.</p>

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

A administração por via injetável é procedimento invasivo e está relacionada a um risco de infecção, o que requer a utilização e o cumprimento rigoroso de técnicas de assepsia. A necessidade de fazer antissepsia da pele com álcool a 70%, antes da administração de produtos injetáveis ou vacinas por vias intradérmica, subcutânea e intramuscular, não tem consenso. Ao se optar por fazê-la, o procedimento recomendado encontra-se descrito na Tabela 6-2.

Tabela 6-2. PROCEDIMENTO DE ANTISSEPÇÃO DA PELE NO LUGAR DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS.

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Utilizar uma compressa ou um algodão embebido em álcool a 70%.	Diminuir a carga biológica da pele.
Iniciar a limpeza do lugar onde vai ser inserida a agulha, partindo do centro para fora num movimento circular, não passando uma segunda vez por cima da área já atingida.	Evitar a autocontaminação.
Descartar a compressa ou o algodão na lixeira adequada.	Promover a correta destinação de resíduos.
Deixar a pele secar completamente, antes de inserir a agulha no tecido.	Prevenir a sensação de ardor pela entrada de álcool durante a aplicação da agulha no tecido subcutâneo.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

- ▶ **Nunca utilizar bolas de algodão umedecidas com álcool armazenadas em recipientes de uso múltiplo (HUTIN *et al.*, 2003).**

Via subcutânea

São providências para garantir a correta aplicação na via subcutânea, o uso de prega subcutânea, agulhas curtas e de ângulo menor que 90°.

Diversos estudos comprovaram que a espessura da pele tem pequena variação em adultos, independentemente de variáveis como IMC, etnia, gênero e idade. Desse modo, a indicação de agulha para a aplicação de produtos injetáveis no tratamento do diabetes considera que agulhas curtas são as mais seguras, e que agulhas com comprimento de 13 mm e 12,7 mm aumentam o risco de injeção no músculo. O Quadro 6-5 lista os tamanhos disponíveis e as recomendações de uso de agulhas para a aplicação de insulinas, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019). As agulhas indicadas para a aplicação de vacinas por via SC têm comprimento de 13 mm, segundo o Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação (BRASIL, 2014), e o comprimento de 16 mm é o indicado por referências americanas e australianas. Considera-se necessária a realização de revisão da literatura para identificação do tamanho ideal de agulhas para a aplicação de vacinas pela via SC (BEIRNE *et al.*, 2018).

O uso de ângulo menor que 90° é indicado quando há risco de aplicação IM, considerando-se a espessura do tecido subcutâneo do lugar e o comprimento da agulha disponível. A disponibilidade de agulhas mais curtas permite a aplicação com ângulo de 90°, que é preferível por ser mais facilmente realizada do que em ângulo de 45°, principalmente quando a técnica é feita por leigos, como acontece nos produtos injetáveis no tratamento do diabetes (HUNTER, 2008; LO PRESTI; INGEGNOSI; STRAUSS, 2012). Referências australianas e americanas indicam exclusivamente o ângulo de 45° nas injeções subcutâneas de vacinas.

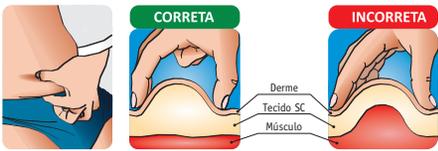
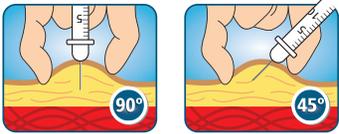
Quadro 6-5. RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE AGULHAS DE INSULINA, SEGUNDO DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2019-2020).

COMPRIENTO DA AGULHA (em mm)	INDICAÇÃO	PREGA SC	ÂNGULO	IMPORTANTE
4 e 5 mm	Todos os indivíduos.	Dispensável, exceto para menores de 6 anos.	90°	Recomenda-se a obtenção de prega subcutânea em pessoas com escassez de tecido subcutâneo nos lugares de aplicação.
6 mm	Todos os indivíduos.	Indispensável.	90° para adultos; 45° para crianças e adolescentes.	Recomenda-se um ângulo de 45° em adultos com escassez de tecido subcutâneo nos lugares de aplicação, para evitar a aplicação IM.
8 mm	Não indicada para crianças e adolescentes. Risco de aplicação IM.	Indispensável.	90° para adultos; 45° para crianças e adolescentes.	Recomenda-se ângulo de 45° em adultos com escassez de tecido subcutâneo nos lugares de aplicação, para evitar a aplicação IM.
12 a 13 mm	Risco de aplicação IM em todos os indivíduos.	Indispensável.	45°	Alto risco de aplicação IM em todos os indivíduos.

Fonte: adaptado de Diretrizes SBD (2019-2020) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

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
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as administrações (Tabela 6-1) e do procedimento de antisepsia da pele.	
<p>1. Segurar uma compressa seca ou um algodão entre dois dedos da mão não dominante, para uso posterior.</p>	Ter material acessível para fazer a pressão no lugar, depois da remoção da agulha.
<p>2. Retirar o protetor da agulha. Segurar a seringa na mão dominante como se fosse um dardo, usando o polegar e os dedos indicador e médio.</p> <p>Utilizar a agulha recomendada no Quadro 6-5 para a aplicação de insulinas.</p> <p>Para outros medicamentos ou vacinas, utilizar a agulha indicada nas referências técnicas dos fabricantes ou nos guias para vacinas.</p>	<p>Posicionar a seringa.</p> <p>Garantir que o tecido subcutâneo seja atingido.</p>
<p>3. Com os dedos polegar e indicador da mão não dominante (podendo acrescentar o dedo médio), fazer uma prega subcutânea para mostrar o tecido subcutâneo, formando uma dobra que se destaque da camada muscular.</p> <p>Há situações em que se dispensa a formação da prega cutânea, conforme o Quadro 6-5.</p>	<p>Garantir que o medicamento seja aplicado no tecido subcutâneo.</p> 
<p>4. Num movimento único, rápido e firme, inserir a agulha na prega subcutânea, em um ângulo de 90° ou 45° em relação à superfície epidérmica, dependendo do comprimento da agulha e da espessura do tecido subcutâneo.</p> <p>Em indivíduos muito magros e crianças (tecido subcutâneo com reduzida espessura), o ângulo de inserção da agulha deve ser de 45°.</p>	<p>Garantir equilíbrio e firmeza das mãos para a inserção correta da agulha.</p> 
<p>5. Injetar o medicamento de modo lento e constante (1 mL a cada 10 segundos).</p>	A injeção lenta e constante permite uma distensão gradual do tecido e a difusão do medicamento, com o mínimo de pressão.
<p>6. Depois da administração, aguardar cerca de 10 segundos.</p>	Permitir que o medicamento se difunda no tecido subcutâneo, e não reflua.
<p>7. Remover a seringa num movimento único e rápido, na mesma angulação com que foi inserida, e soltar a prega cutânea.</p> <p>Usando a mão que segura a seringa (dominante), acionar o dispositivo de segurança.</p> <p>Descartar de pronto a seringa e a agulha no coletor de descarte de materiais perfurocortantes.</p> <p>Nunca reencapar nem desconectar agulhas depois do uso.</p>	<p>Promover o conforto e prevenir lesão do tecido.</p> <p>Evitar acidentes e promover a correta destinação de resíduos.</p>

continua na próxima página

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
8. Comprimir de pronto o lugar de injeção com uma compressa seca ou algodão (sem massagear).	Evitar a formação de hematoma, sem alterar a absorção do produto injetado.
9. Colocar um esparadrapo no lugar de aplicação.	Selar o lugar de aplicação.
10. Higienizar as mãos.	Promover o controle de infecção.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

As indicações de preparação e aplicação de produtos farmacêuticos, constantes nas referências técnicas dos fabricantes, bem como de literaturas confiáveis, devem ser sempre seguidas.

Via intramuscular

Um dos passos do procedimento inicial para a administração de medicamentos consiste na identificação do lugar mais adequado. Na via IM, depois da seleção do músculo, deve-se escolher com rigor o lugar para a inserção da agulha.

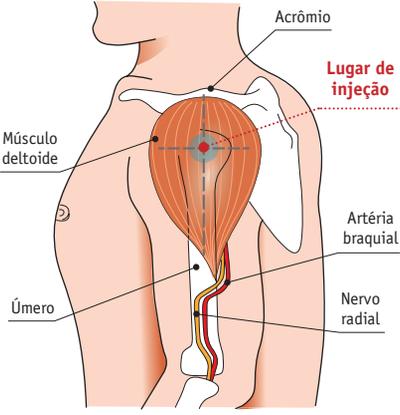
São encontradas na literatura científica atual publicações que apresentam diversos métodos para a identificação dos lugares corretos de administração intramuscular nos diferentes músculos. As Tabelas 6-4, 6-5, 6-6 e 6-7 apresentam métodos de delimitação com base em referências técnicas que são comumente utilizados na prática clínica.

Para a identificação do lugar recomendado para injeção IM no deltoide, há diferentes métodos. A maior parte deles utiliza o acrômio (processo ósseo do ombro) como marco anatômico. Um destes métodos considera que a injeção deve ser feita no centro de um triângulo invertido que deve ser imaginado sobre o músculo deltoide. Outra referência determina que o lugar de injeção precisa estar a uma distância de 5 cm a partir do acrômio. Um terceiro método recomenda que a injeção seja feita num ponto central entre o acrômio e a tuberosidade deltoide. Comparando estes três métodos e utilizando medidas antropométricas, Cook (2011) identificou a possibilidade de ocorrência de lesão de estruturas importantes como o nervo axilar e a bursa subacromial.

Dois artigos subsequentes (COOK, 2015; NAKAJIMA *et al.*, 2017) sugerem outro método de delimitação, considerado mais seguro e com maior garantia para se atingir o tecido muscular do deltoide. Este lugar corresponde a uma interseção entre duas linhas:

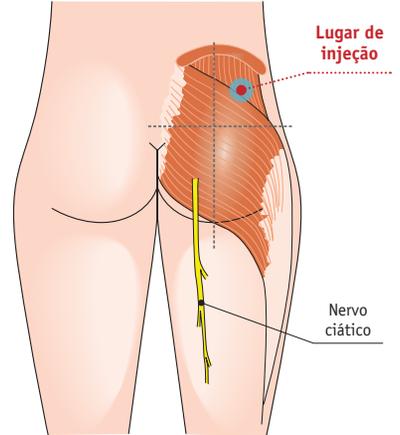
- uma delas é vertical e deve ser delimitada a partir do centro do acrômio;
- a outra linha, horizontal, deve seguir desde a extremidade anterior da axila até a sua extremidade posterior. O método está descrito na Tabela 6-4.

Tabela 6-4. IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA REGIÃO DO DELTOIDE.

	PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR DE ADMINISTRAÇÃO	FUNDAMENTO
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Posição recomendada: sentada ou deitada, com o ombro e o terço superior do braço expostos. ➤ Fletir o cotovelo e pousar o braço do paciente sobre o colo, encorajando-o a manter o músculo relaxado. ➤ Este lugar corresponde a uma interseção entre duas linhas. Uma delas é vertical e deve ser delimitada a partir do centro do acrômio. A outra linha, horizontal, deve seguir desde a extremidade anterior da axila até a sua extremidade posterior. ➤ Palpar a integridade do lugar de aplicação e observar a pele. 	<p>Reduzir o desconforto pelo maior relaxamento do lugar de administração.</p> <p>Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-6).</p>

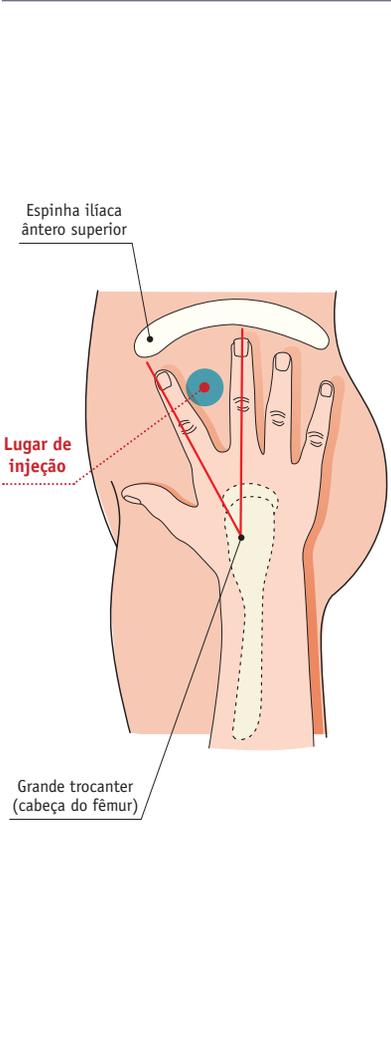
Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015) e Australian Technical Advisory Group on Immunisation (2018).

Tabela 6-5. IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA REGIÃO DORSO-GLÚTEA.

	PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR DE ADMINISTRAÇÃO	FUNDAMENTO
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Posição recomendada: decúbito ventral, com rotação dos pés para dentro e com a região glútea exposta. ➤ Dividir a região glútea em quatro seções, traçando duas linhas imaginárias, formando uma cruz (a horizontal segue a partir da região do cóccix e a vertical percorre o centro do glúteo). ➤ O lugar de administração corresponde ao quadrante superior externo. ➤ Palpar a integridade do lugar de aplicação e observar a pele. 	<p>Reduzir o desconforto pelo maior relaxamento do lugar de administração.</p> <p>Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-6).</p>

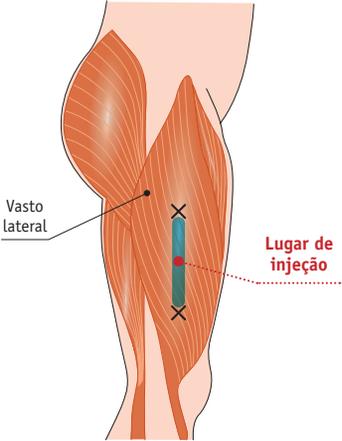
Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015) e Elgellaie, Ashcroft e Larkin (2018).

Tabela 6-6. IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA REGIÃO VENTRO-GLÚTEA.

	PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR DE ADMINISTRAÇÃO	FUNDAMENTO
 <p>Espinha íliaca ântero superior</p> <p>Lugar de injeção</p> <p>Grande trocânter (cabeça do fêmur)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Posição recomendada: em decúbito dorsal ou lateral. <ul style="list-style-type: none"> – Se em decúbito lateral, fletir o joelho da perna que se encontra no plano superior sobre a perna que está em contato com a maca, deixando a coxa ligeiramente pendida para a frente. – Se em decúbito ventral, fazer a rotação dos pés para dentro. ➤ Para os passos seguintes, o profissional deve usar a mão oposta ao lado do paciente, onde será feita a injeção. ➤ Colocar a palma da mão sobre o grande trocânter (cabeça do fêmur) e o dedo indicador sobre a espinha íliaca ântero-superior. ➤ Apontar o polegar para a região inguinal e os outros dedos para a cabeça. ➤ Deslizar o dedo médio ao longo da crista íliaca ântero-superior em direção à região dorsal, formando um “V”. ➤ O lugar de administração é o centro do triângulo formado pelos dedos indicador e médio. ➤ Palpar a integridade do lugar de aplicação e observar a pele. 	<p>Reduzir o desconforto pelo maior relaxamento do lugar de administração.</p> <p>Evitar a aplicação em lugares onde houver anomalias interferentes (Quadro 6-6).</p>

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015) e Greenway (2004).

Tabela 6-7. IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR PARA A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA REGIÃO ÂNTERO-LATERAL DA COXA.

	PROCEDIMENTO DE IDENTIFICAÇÃO DO LUGAR DE ADMINISTRAÇÃO	FUNDAMENTO
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Posição recomendada: deitada ou sentada com a coxa exposta.* ➤ Dividir a área que vai desde o joelho até o grande trocanter. Deve-se localizar a parte média (central), que corresponde ao terço médio do músculo vasto-lateral. ➤ Palpar a integridade do lugar de aplicação e observar a pele. <p>* Se deitada: fletir o joelho e tombar ligeiramente a perna para o lado contrário àquele em que vai ser administrada a injeção. Se sentada ou deitada, confirmar se a posição permite o relaxamento do músculo.</p>	<p>Reduzir o desconforto pelo maior relaxamento do lugar de administração.</p> <p>Evitar a presença de anomalias interferentes (Quadro 6-6).</p>

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015) e Mraz e Thomas (2018).

Quadro 6-6. REQUISITOS A SEREM OBSERVADOS NO LUGAR DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS NAS APLICAÇÕES POR VIAS IM E SC.

QUALQUER QUE SEJA A VIA DE ADMINISTRAÇÃO, O LUGAR SELECIONADO DEVE APRESENTAR:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ a superfície cutânea íntegra, sem escoriações, inflamações, infecções, lesões, cicatrizes, edemas, hérnias ou outras lesões, como hematomas;
<ul style="list-style-type: none"> ➤ ausência de sinais, como manchas, pintas e verrugas;
<ul style="list-style-type: none"> ➤ ausência de tatuagem e próteses de silicone;
<ul style="list-style-type: none"> ➤ ausência de proeminências ósseas, nódulos, endurecimentos ou amolecimentos.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

- ▶ **A administração de medicamento por via IM deve ser feita nas posições recomendadas para cada lugar (Quadro 6-3), dando preferência para as de decúbito e sentada, para diminuir o risco de traumatismos em casos de desmaio.**

Para garantir a aplicação no tecido muscular, é indispensável escolher agulha de comprimento compatível com as dimensões dos tecidos no lugar de injeção.

O Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação (BRASIL, 2014) lista os seguintes tamanhos de agulha para a aplicação de vacinas intramusculares: 0,55 mm x 20 mm, 0,6 mm x 25 mm, 0,70 mm x 25 mm, 0,80 mm x 25 mm e 0,70 mm x 30 mm. Para diluição, este manual recomenda agulhas de 0,80 mm x 25 mm e 0,80 mm x 30 mm.

Recomendações australianas para a aplicação de vacinas intramusculares indicam agulhas com comprimento de 25 mm para lactentes, crianças e adultos. Para bebês de baixo peso e/ou prematuros (nascidos com menos de 37 semanas de gravidez), até completarem 2 meses de idade, a indicação é o uso de agulhas de 16 mm. Agulhas de 38 mm são indicadas para pessoas com obesidade. Agulhas avulsas de 16 mm e 38 mm não são encontradas regularmente no mercado brasileiro, sendo mais comuns as agulhas de 20 mm, 25 mm e 30 mm de comprimento.

Entre as vacinas apresentadas em seringas preenchidas, algumas são acompanhadas de agulhas, fornecidas por fabricantes. Em qualquer aplicação, é necessário que o profissional identifique a agulha mais indicada para garantir a aplicação no tecido muscular.

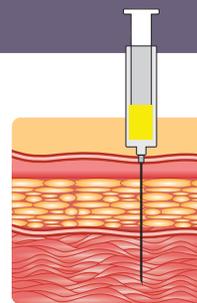
Diversas publicações recentes discutem o risco de aplicação inadvertida na região subcutânea e apresentam como causas deste problema a falta de aperfeiçoamento contínuo de profissionais, as orientações incompletas de fabricantes farmacêuticos e a indisponibilidade de alguns tamanhos de agulhas. A escolha do comprimento de agulhas para a aplicação de produtos injetáveis nas regiões dorso-glútea e ventro-glútea deve levar em conta a espessura de tecidos subcutâneo e muscular do paciente. Considerando referências técnicas e opções disponíveis no mercado brasileiro, agulhas de comprimento de 30 mm e 40 mm são as mais indicadas para reduzir o risco de aplicação inadvertida no tecido subcutâneo destas regiões (ELGELLAIE; ASHCROFT; LARKIN, 2018).

Tabela 6-8. TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA INTRAMUSCULAR.

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as administrações (Tabela 6-1) e do procedimento de antisepsia da pele.	
1. Segurar uma compressa seca ou um algodão entre dois dedos da mão não dominante, para uso posterior.	Ter material acessível para fazer a pressão no lugar após a remoção da agulha do tecido muscular.
2. Retirar o protetor da agulha. Segurar a seringa na mão dominante como se fosse um dardo, usando o polegar e os dedos indicador e médio.	Posicionar a seringa.
Assegurar que a agulha usada tem o comprimento adequado ao músculo no qual vai ser administrado o medicamento.	Garantir que se atinja o tecido muscular, sem lesar as estruturas subjacentes.

continua na próxima página

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
<p>3. Esticar a pele com a mão não dominante e 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 inserção da agulha no músculo, com o mínimo desconforto.</p>
<p>4. Segurar a seringa e puxar ligeiramente o êmbolo para trás, aspirando durante 5 a 10 segundos (desnecessário no caso de vacinas). Se aparecer sangue na seringa, retirar e descartar todo o material, preparar outra seringa e repetir o procedimento.</p>	<p>Garantir que o bisel da agulha não se encontra em um vaso sanguíneo. Nas aplicações IM na região dorso-glútea, deve-se sempre fazer a aspiração.</p>
<p>5. Injetar o medicamento de modo lento e constante (1 mL a cada 10 segundos).</p>	<p>A injeção lenta e constante permite a distensão do tecido muscular e a difusão do medicamento com mínima pressão local.</p>
<p>6. Depois da administração do medicamento, aguardar cerca de 10 segundos.</p>	<p>Permitir que o medicamento se difunda no tecido muscular e não reflua.</p>
<p>7. Remover a seringa num movimento único e rápido, na mesma angulação com que foi inserida. Usando a mesma mão (dominante), acionar o dispositivo de segurança. Descartar de pronto a seringa e a agulha no coletor de descarte de materiais perfurocortantes. Nunca reencapar nem desconectar agulhas após o uso.</p>	<p>Promover o conforto e prevenir a lesão tecidual. Evitar acidentes e promover a destinação correta dos resíduos.</p>
<p>8. Comprimir de pronto o lugar de injeção com algodão ou compressa seca que está na mão não dominante (sem massagear).</p>	<p>Evitar a formação de hematoma, sem alterar a absorção esperada.</p>
<p>9. Colocar um esparadrapo no lugar de aplicação.</p>	<p>Selar o lugar de aplicação.</p>
<p>10. Higienizar as mãos.</p>	<p>Promover o controle de infecção.</p>



Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

No caso de vacinas, que são aplicadas geralmente no deltoide e vasto-lateral, a maioria dos autores e instituições recomenda não fazer aspiração prévia à injeção. Para outros produtos injetáveis, especialmente quando administrados no músculo glúteo, recomenda-se fazer a aspiração, pela proximidade do lugar de injeção com a artéria glútea superior, e principalmente quando se trata de algum medicamento que ofereça risco quando aplicado inadvertidamente na via endovenosa, como aqueles que apresentam veículos oleosos (SISSON, 2015; GREENWAY, 2014).

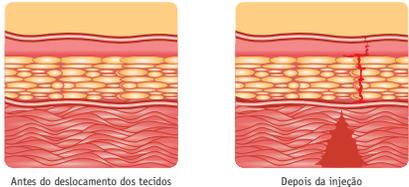
- ▶ **Se a massa muscular do paciente for pouco desenvolvida (p. ex., crianças pequenas, indivíduos idosos ou muito magros), para garantir que o medicamento seja depositado no tecido muscular, pode-se fazer a elevação do músculo (prega muscular), puxando-o entre o polegar e os dedos restantes.**

Administração por via intramuscular – técnica em Z

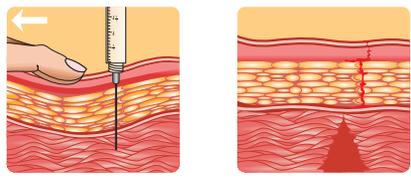
A técnica em Z é recomendada quando se administram medicamentos muito irritantes, de composição muito viscosa (oleosos, como os anticoncepcionais), sais de ferro e neurolépticos (antipsicóticos).

Essa técnica permite conter o produto no tecido muscular, impedindo o seu refluxo para o tecido subcutâneo, de modo a reduzir desconforto, irritação e lesões no lugar da aplicação. A mão não dominante deve puxar a pele por pelo menos 1 cm lateralmente ou para baixo, e mantê-la afastada até o término do procedimento, soltando-a simultaneamente à retirada da agulha. Dessa forma, a pele afastada tem uma função de válvula, sobrepondo o percurso feito pela agulha, o que impede o refluxo do produto. Atualmente, trata-se de técnica que pode ser utilizada em todas as regiões de aplicação intramuscular (NICOLL; HESBY, 2002).

Tabela 6-9. ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR COM TÉCNICA EM Z.

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
Na sequência do procedimento inicial comum a todas as administrações (Tabela 6-1) e do procedimento de antissepsia da pele.	
1. Segurar uma compressa seca ou um algodão entre dois dedos da mão não dominante, para uso posterior.	Ter material acessível para fazer a pressão no lugar após a remoção da agulha do tecido muscular.
2. Retirar o protetor da agulha. Segurar a seringa na mão dominante como se fosse um dardo, usando o polegar e os dedos indicador e médio. Assegurar que a agulha usada tem o comprimento adequado ao músculo no qual vai ser administrado o medicamento.	Posicionar a seringa. Garantir que se atinja o tecido muscular, sem lesar as estruturas subjacentes.
3. Com a parte lateral da mão não dominante, repuxar a pele do lugar de injeção e o tecido subcutâneo subjacente por pelo menos 1 cm, lateralmente ou para baixo.	Evitar o refluxo do medicamento através da perfuração feita pela agulha.
	 <p>Antes do deslocamento dos tecidos</p> <p>Depois da injeção</p>
Num movimento único, rápido e firme, inserir a agulha no tecido muscular com a mão dominante, num ângulo de 90° em relação à superfície epidérmica. Manter a pele firme nessa posição até o fim do procedimento.	Garantir a inserção da agulha no músculo, com mínimo desconforto.
4. Com a mão dominante, puxar ligeiramente o êmbolo, aspirando durante 5 a 10 segundos (desnecessário em vacinas). Se aparecer sangue na seringa, retirar e descartar todo o material, preparar outra seringa e repetir o procedimento.	Garantir que o bisel da agulha não atinja um vaso sanguíneo.
5. Injetar o medicamento de modo lento e constante (1 mL a cada 10 segundos).	A injeção lenta e constante permite a distensão gradual do tecido e a difusão do produto com o mínimo de pressão local.
6. Após a administração, aguardar cerca de 10 segundos.	Permitir que o medicamento se difunda no tecido muscular e não reflua.

continua na próxima página

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
7. Remover a seringa num movimento único e rápido, na mesma angulação com que foi inserida, soltando simultaneamente a pele.	Promover conforto e prevenir a lesão tecidual. Ao soltar a pele, o trajeto da agulha vai sendo fechado, impedindo o refluxo do produto.
	
Usando a mesma mão (dominante), acionar o dispositivo de segurança. Descartar de pronto a seringa e a agulha no coletor de descarte de materiais perfurocortantes. Nunca reencapar nem desconectar agulhas após o uso.	Evitar acidentes e promover a correta destinação dos resíduos.
8. Comprimir de pronto o lugar de injeção com a compressa seca que está na mão não dominante (sem massagear).	Evitar a formação de hematoma, sem alterar a absorção.
9. Colocar um esparadrapo no lugar de aplicação.	Selar o lugar de aplicação.
10. Fazer a higiene das mãos.	Controle de infecção.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

Dentro dos procedimentos para vacinação, destacamos que, a “aspiração no momento da administração do imunobiológico em tecido muscular, para verificar se foi atingido vaso sanguíneo, NÃO está mais indicada”. De acordo com a literatura, é desnecessário esse procedimento, não havendo razões clínicas para sua realização, nas regiões deltoide, ventroglútea e vasto lateral, com exceção da região dorsoglútea (BRASIL, 2020b).

6.5 RISCO OCUPACIONAL

Para a Organização Mundial da Saúde, injeção segura “não causa dano ao recebedor; não expõe o provedor a qualquer risco evitável; e não resulta em qualquer entulho que seja perigoso para outras pessoas” (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010).

A exposição acidental a material biológico potencialmente contaminado é risco permanente a que estão sujeitos os profissionais da saúde, pela possibilidade de transmissão de agentes infectantes, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV). Embora com menor incidência, foram documentados pelo menos sessenta agentes infectantes que também podem ser transmitidos por este tipo de exposição (por exemplo, outros agentes de hepatites virais, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, parvovírus, *Treponema pallidum*, *Yersinia* ou *Plasmodium*).

A OMS estima que em 2000 tenham ocorrido 16 mil infecções por hepatite C, 66 mil por hepatite B e 1 mil por HIV entre profissionais da saúde, causadas pela exposição ao sangue e a outros fluidos corporais (PRÜSS-USTÜN; RAPITI; HUTIN, 2005).

A exposição pode ocorrer quando uma lesão cutânea ou em membrana mucosa tem contato com sangue ou outros fluidos corporais contaminados.

A forma de contato mais comum é provavelmente o acidente percutâneo com a agulha usada na injeção aplicada. Porém, há referência a muitas outras situações, como:

- acidente percutâneo com outros tipos de materiais, como lancetas utilizadas no auto-monitoramento de glicemia;
- contato direto de pele não íntegra ou de membrana mucosa com sangue;
- mordedura com presença de sangue;
- salpicos de sangue para membranas mucosas (p. ex., boca, olhos).

O risco de infecção depois de exposição depende de circunstâncias relacionadas ao tipo de acidente, à pessoa fonte, ao acidentado e ao agente envolvido.

Relacionadas ao tipo de acidente:

- o risco é maior quando a via é percutânea (via de exposição);
- o risco é maior quando mais profunda (profundidade da lesão);
- quanto maior a extensão, maior risco (tamanho da lesão);
- quanto mais quantidade de matéria biológica, maior risco (quantidade do inóculo);
- o risco é maior com agulha oca de maior calibre (tipo de material);
- o risco é maior quando for sangue (tipo de matéria contaminante);
- o risco é maior em coleta recente (tempo de latência de matéria contaminante).

Relacionadas à pessoa fonte:

- mais risco com maior viremia (carga viral no sangue do paciente, no momento do acidente).

Relacionados ao acidentado:

- estado de imunodepressão ou imunocomprometimento apresenta maior risco (estado imunológico);
- o risco é maior quando o início da profilaxia pós-exposição é tardio (tempo para execução de profilaxia pós-exposição).

Relacionados ao agente envolvido:

- para o mesmo tipo de acidente e inóculo, o risco de infecção é maior para vírus de hepatite B e C, quando comparado ao HIV.

Desde a década de 1980, quando as precauções padrão foram instituídas, os profissionais da saúde passaram a ser orientados a instituí-las, tendo como maior foco o aumento na segurança no descarte e manuseio de materiais perfurocortantes. Apesar da alta recomendação destas medidas, estatísticas mostram que acidentes ainda acontecem quando existe reencapamento de agulhas e descarte inadequado.

- ▶ **Desde o fim de 2019, passou a ser considerado o risco decorrente do novo coronavírus SARS-CoV-2 (INSTITUTO FEDERAL DO CEARÁ, 2021), causador da pandemia, ou em melhor designação, a sindemia relacionada à Covid-19 (FRONTEIRA *et al.*, 2021).**

Prevenção e medidas em casos de exposição ocupacional a material biológico

Em diversos países, há legislações que recomendam a execução de ações de proteção à segurança e à saúde de profissionais da saúde.

No Brasil, em 2005, a Portaria nº 485 aprovou a Norma Regulamentadora nº 32 (Segurança e Saúde no Trabalho em Estabelecimentos de Saúde) (BRASIL, 2020a) cuja última renovação é da Secretaria de Trabalho, a Portaria SEPRAT nº 915, de 30/07/2019 (BRASIL, 2019a), mantido o Guia Técnico de Riscos Biológicos (RISCOS..., 2008).

Considerando suas recomendações e de outras resoluções relativas ao gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, as seguintes determinações devem ser efetivadas:

1. profissionais devem estar imunizados contra hepatite B.
2. utilizar materiais perfurocortantes com dispositivos de segurança.

3. nunca reencapar agulhas após o uso.
4. nunca desconectar agulhas depois do uso.
5. elaborar e executar o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde.
6. descartar o conjunto seringa com agulha de pronto no coletor de descarte de materiais perfurocortantes, que deve estar próximo e acessível.
7. a capacitação é uma forma de proteção da saúde e segurança, devendo ser assegurada pelo empregador e feita antes do início das atividades, de modo continuado. Deve abranger disposições a serem adotadas pelos trabalhadores no caso de ocorrência de acidentes.
8. quando ocorre um acidente com exposição a material biológico, diversas providências devem ser tomadas. Elas estão descritas no Quadro 6-8.

Em 2005, a NR 32 determinou que os estabelecimentos de saúde deveriam assegurar o uso de dispositivos de segurança com base em cronograma a ser definido posteriormente. Um anexo desta norma estabeleceu a elaboração e implementação de um Plano de Prevenção de Riscos de Acidentes com Materiais Perfurocortantes, conforme algumas diretrizes (BRASIL, 2011).

- constituir “comissão gestora multidisciplinar, que tem como objetivo reduzir os riscos de acidentes com materiais perfurocortantes, com probabilidade de exposição a agentes biológicos”;
- analisar os acidentes de trabalho ocorridos e as situações de risco com material perfurocortante na instituição e logo estabelecer as prioridades;
- adotar medidas de controle para a prevenção de acidentes com materiais perfurocortantes;
- selecionar materiais perfurocortantes com dispositivo de segurança, considerando prioridades, critérios pré-definidos, avaliação dos produtos, planejamento de testes para substituição dos produtos e análise de desempenho;
- capacitar os trabalhadores antes da adoção de medidas de controle e prevenção;
- estabelecer cronograma, acompanhamento e avaliação do plano (BRASIL, 2011).

O dispositivo de segurança “é um item integrado a um conjunto do qual faça parte o elemento perfurocortante ou uma tecnologia capaz de reduzir o risco de acidente, seja qual for o mecanismo de ativação do mesmo” (BRASIL, 2011). Atualmente, existem diversas opções de seringas, agulhas e outros materiais perfurocortantes com dispositivos de segurança disponíveis, de diferentes fabricantes.

Os profissionais envolvidos na prestação de serviços de saúde não podem esquecer que todo indivíduo é um potencial portador de doença transmissível. Por este motivo, medidas de prevenção a uma exposição acidental devem ser sempre instituídas.

À semelhança do que acontece na fase da pré-administração, durante a aplicação e o descarte podem acontecer acidentes percutâneos, porém com gravidade aumentada por causa de sangue, sendo indispensável aplicar medidas de prevenção (Quadro 6-7).

Quadro 6-7. RECOMENDAÇÕES BÁSICAS PARA PREVENIR ACIDENTES PERCUTÂNEOS.

- Garantir que o paciente está adequadamente preparado e manter a máxima atenção durante a realização do procedimento;
- Prever e tomar providências para evitar movimentos repentinos do paciente, durante e após a aplicação de produtos injetáveis;
- Acionar o dispositivo de segurança logo depois da aplicação de produtos injetáveis, usando técnica recomendada pelo fabricante;
- Garantir a existência de um coletor de descarte de materiais perfurocortantes junto do lugar onde é feita a administração do produto farmacêutico (ao lado de cadeira ou maca);
- Não desconectar manualmente nem reencapar a agulha depois da administração do produto, devendo a seringa com agulha ser descartada de pronto no coletor de descarte de materiais perfurocortantes;
- Se for estritamente necessário reencapar a agulha, nunca fazê-lo com as duas mãos; usar a técnica de “pescar” com apenas uma das mãos ou utilizar um meio que permita o reencapamento com uma só mão;
- Fechar e substituir o coletor de descarte de materiais perfurocortantes quando atingido o limite indicado pelo fabricante ou 3/4 da sua capacidade;
- Utilizar luvas descartáveis, sempre que houver possibilidade de contato de sangue, secreções e excreções, com mucosas ou com áreas de pele não íntegra (ferimentos, escaras, feridas cirúrgicas e outros).

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

O primeiro atendimento pós-exposição de risco ao HIV e hepatites deve ser tratado como urgência, uma vez que as intervenções para profilaxia da infecção pelo HIV e HBV devem ser iniciadas logo depois da ocorrência do acidente, de modo a garantir a efetividade do procedimento.

Para que uma eventual profilaxia pós-exposição possa ser instituída em tempo útil, a avaliação do acidentado deve ocorrer o mais precocemente possível.

- ▶ **Não há benefício da profilaxia para a infecção por HIV com antirretroviral, após 72 horas da exposição;**
- ▶ **A administração de imunoglobulina humana anti-hepatite B, como profilaxia para a infecção pelo HBV, tem benefício comprovado quando feita no máximo até sete dias depois da exposição percutânea, embora se recomende preferencialmente seu uso nas primeiras 48 horas, a contar da exposição.**

No Brasil, há alto índice de subnotificação e de abandono do tratamento pelos profissionais que o iniciaram depois da notificação de acidente. O farmacêutico deve saber qual é o estabelecimento de saúde de referência para o atendimento de acidentes com material biológico em seu município de atuação, registrando o endereço do profissional acidentado, a fim de agilizar o atendimento médico.

É importante manter cartazes ou folhetos informativos à vista de profissionais, com registros de providências para prevenção de acidentes a serem tomadas e também as condutas pós-exposição de risco à infecção por HIV e hepatites. Estas recomendações também devem constar em procedimentos operacionais padrão nas farmácias.

A Tabela 6-10 descreve o procedimento a ser feito pós-exposição acidental a sangue ou a outro material biológico.

Tabela 6-10. PROCEDIMENTO EM CASO DE EXPOSIÇÃO ACIDENTAL A MATERIAL BIOLÓGICO.

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
1. Suspender de pronto o procedimento.	Iniciar imediatamente os cuidados recomendados.
2. Se aplicável, remover as luvas.	Expor a área corpórea do acidentado.
3. Efetuar de pronto os cuidados de limpeza da área afetada pelo acidente.	
<p>Acidente percutâneo</p> <p>Deixar a lesão sangrar livremente (por ação da gravidade) e lavar suave e abundantemente com água e sabão ou solução salina (sem esfregar). Posteriormente, desinfetar com álcool a 70%. Não há provas de que antissépticos reduzam o risco de transmissão, porém, seu uso não é contraindicado. Evitar massagear ou pressionar a lesão decorrente do acidente percutâneo. Está contraindicado o uso de soluções irritantes como éter, hipoclorito de sódio ou glutaraldeído.</p>	<p>Evitar extrair sangue por pressão da lesão, pois isso aumenta a exposição à contaminação.</p> <p>Evitar o aumento da área lesada.</p>
<p>Contato cutâneo</p> <p>Lavar abundantemente com água e sabão a área afetada, desinfetando-a, em seguida, com álcool a 70%.</p>	
<p>Olhos</p> <p>Mantendo os olhos abertos, lavar suavemente com água destilada ou solução fisiológica estéril.</p>	
<p>Mucosas (nariz, boca)</p> <p>Lavar a área afetada de pronto, durante cerca de 10 minutos, com água abundante ou solução fisiológica estéril. Nunca utilizar álcool.</p>	

continua na próxima página

PROCEDIMENTO	FUNDAMENTO
4. Dirigir-se o mais breve possível a um estabelecimento de saúde, como serviços de urgência/emergência, unidades básicas de saúde, clínicas e hospitais da rede pública e privada, para a realização do atendimento inicial pós-acidente com exposição a material biológico. atendimentos subsequentes são feitos nos centros de referência, onde o acidentado deve receber acompanhamento clínico-laboratorial por seis meses.	A avaliação do risco de transmissão de doenças virais deve ser realizada o mais precocemente possível depois do acidente.

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

No estabelecimento de saúde de referência para a realização do atendimento pós-acidente, é necessária a descrição minuciosa dos fatos, observando-se as informações descritas no Quadro 6-8.

Quadro 6-8. INFORMAÇÕES A RECOLHER SOBRE A EXPOSIÇÃO ACIDENTAL A MATERIAL BIOLÓGICO.

➤ Circunstâncias da exposição – profundidade da lesão, tipo de agulha envolvida (calibre, com ou sem lúmen), existência ou ausência de sangue visível;
➤ Condição sorológica da pessoa-fonte;
➤ Hora do acidente.

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Idealmente, a pessoa-fonte deve acompanhar o acidentado ao estabelecimento de saúde de referência. Neste local, é avaliado o estado vacinal do acidentado para HBV. As diversas informações sobre o acidente, o paciente-fonte e a imunização prévia são necessárias para esclarecer se há risco de infecção para o HVB, o HVC e o HIV, e para a decisão do médico quanto à intervenção a ser executada. Não se deve atrasar e nem condicionar o atendimento da pessoa exposta à presença da pessoa-fonte.

Os eventos devem ser notificados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), por meio da **Ficha de Investigação para Acidente de Trabalho com exposição a material biológico**. Uma vez que se trata de um acidente de trabalho, deve ser registrado por Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT).

Um estudo ecológico, com dados secundários registrados no SINAN, de 2010 a 2016, fez análise descritiva, com cálculo de coeficientes de incidência (CI) por 1.000/profissionais-ano. O maior CI no país foi observado no ano de 2014 (16,84). Na análise por unidade federativa, os maiores CI foram encontrados em Goiás, Minas Gerais, São Paulo e Paraná. Entre os casos notificados, prevaleceram a população feminina, na faixa etária entre 25-31 anos, com 12 anos ou mais de escolaridade, e auxiliares e técnicos de enfermagem (64,71%). O sangue foi o material biológico mais envolvido nos acidentes (74,93%) por meio da via percutânea (75,33%), com a agulha sendo o principal agente causador (57,59%), e 29,71% dos pesquisados não utilizavam luvas no momento do acidente (GOMES; CALDAS, 2019).

Em 2016, foram fornecidas no Brasil mais de 57 mil profilaxias pós-exposição e, desse total, 33% em situação de acidente ocupacional. Este dado mostra a dimensão do quanto este tipo de acidente faz parte da realidade dos estabelecimentos de saúde (BRASIL, 2017).

Com relação a HIV/Aids, desde 2016, o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) do Ministério da Saúde divulga periodicamente o Relatório de Monitoramento Clínico do HIV. Nele são apresentados indicadores sobre o diagnóstico, o tratamento e a supressão viral, além de informações sobre a profilaxia pós-exposição (PEP, *Post-Exposure Prophylaxis*) do HIV, tanto em referência ao Brasil quanto às Unidades da Federação. Quando analisadas por tipo de exposição, observa-se mudança no perfil da dispensação desde o início da disponibilidade da PEP sexual nos serviços de saúde públicos, em 2009. Em 2009, enquanto 72% (8 mil) das dispensas ocorriam por exposição de ocupação, em 2018 a proporção correspondente foi de 29% (25,5 mil). No ano de 2017, o uso de PEP por exposição ocupacional não ultrapassou 26% (18 mil) do total de dispensas (BRASIL, 2019b).

REFERÊNCIAS

AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION. *Handbook figures*. 2018. Disponível em: <<https://immunisationhandbook.health.gov.au/resources/handbook-figures/figure-anatomical-markers-used-to-identify-the-deltoid-injection-site>>. Acesso em: 07 dez 2020.

BEIRNE, P. V. *et al.* Needle size for vaccination procedures in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [S.l.], v. 8, n. 8, p. CD010720, Aug. 2018. DOI 10.1002/14651858.CD010720.pub3. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513245/>>. Acesso em: 08 dez 2020.

BRASIL. Ministério da Economia. Secretaria do Trabalho. Comissão Nacional Permanente da NR 32. *Norma regulamentadora nº 32*. 2020a. Disponível em: <<https://www.gov.br/trabalho-e-previdencia/pt-br/composicao/orgaos-especificos/secretaria-de-trabalho/inspecao/seguranca-e-saude-no-trabalho/ctpp-nrs/norma-regulamentadora-no-32-nr-32>>. Acesso em: 10 dez 2021.

BRASIL. Ministério da Economia. Secretaria Especial de Previdência e Trabalho. Portaria n.º 915, de 30 de julho de 2019. Aprova a nova redação da Norma Regulamentadora n.º 01 – Disposições Gerais. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 31 jul. 2019a. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho/pt-br/inspecao/seguranca-e-saude-no-trabalho/sst-portarias/2019/portaria_seprt_915_-aprova_a_nova_nr_01.pdf>. Acesso em: 15 dez 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias para o SUS. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais*: relatório de recomendação. Brasília, 2017. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_profilaxia_infeccao_HIV_IST_hepatites_relatorio.pdf>. Acesso em: 07 dez 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Relatório de monitoramento clínico do HIV*. Brasília, 2019b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019>>. Acesso em: 07 dez 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. *Anexo: Orientações quanto à aplicação de vacina intramuscular e a não indicação de aspiração*. Abril, 2020b. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-msdidvtgpn-adminintraspiracao-200921.pdf>>. Acesso em: 13 mar 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de normas e procedimentos para vacinação*. Brasília, 2014. 176 p. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf>. Acesso em: 10 dez 2019.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 1.748, de 30 de agosto de 2011. Institui o Plano de Prevenção de Riscos de Acidentes com Materiais Perfurocortantes e altera a Norma Regulamentadora nº 32, que trata da segurança e saúde no trabalho em estabelecimentos de saúde. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 31 ago. 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho-e-previdencia/pt-br/composicao/orgaos-especificos/secretaria-de-trabalho/inspecao/seguranca-e-saude-no-trabalho/sst-portarias/2011/portaria_1-748_altera_nr_32_perfurocortantes.pdf>. Acesso em: 19 dez 2018.

BUXTON, I. L. O. Farmacocinética e farmacodinâmica: a dinâmica da absorção, distribuição ação e eliminação de fármacos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 1-36.

COCOMAN, A.; MURRAY, J. Intramuscular injections: a review of best practice for mental health nurses. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, Oxford, v. 15, n. 5, p. 424-434, Jun. 2008.

COOK, I. F. An evidence based protocol for the prevention of upper arm injury related to vaccine administration (UAIRVA). *Human vaccines*, Georgetown, v. 7, n. 8, p. 845-848, Aug. 2011. DOI 10.4161/hv.7.8.16271.

COOK, I. F. Best vaccination practice and medically attended injection site events following deltoid intramuscular injection. *Human vaccines & immunotherapeutics*, Philadelphia, v. 11, n. 5, p. 1184-1191, 2015. DOI 10.1080/21645515.2015.1017694. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514326/>>. Acesso em: 10 dez 2019.

COSKUN, H.; KILIC, C.; SENTURE, C. The evaluation of dorsogluteal and ventrogluteal injection sites: a cadaver study. *Journal of clinical nursing*, Oxford, v. 25, n. 7-8, p. 1112-1119, Apr. 2016. DOI 10.1111/jocn.13171.

ELGELLAIE, A.; ASHCROFT, E.; LARKIN, T. A. Effects of thickness of muscle and subcutaneous fat on efficacy of gluteal intramuscular injection sites. *British journal of nursing : BJN*, London, v. 27, n. 6, p. 300-305, Mar. 2018. DOI 10.12968/bjon.2018.27.6.300.

FRID, A. H. *et al.* New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clinic proceedings*, Rochester, v. 91, n. 9, p. 1231-1255, 2016. DOI 10.1016/j.mayocp.2016.06.010. Disponível em: <[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(16\)30321-4/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(16)30321-4/fulltext)>. Acesso em: 07 dez 2020.

FRONTEIRA, I. *et al.* The SARSCoV-2 pandemic: A syndemic perspective. *One health*, Amsterdam, v. 12, p. 100228, Jun. 2021. DOI 10.1016/j.onehlt.2021.100228. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7887445/>>. Acesso em: 07 dez 2021.

GENTILE, S. *et al.* Lipodystrophy in Insulin-Treated Subjects and Other Injection-Site Skin Reactions: Are We Sure Everything is Clear? *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, New York, v. 7, n. 3, p. 401-409, Sep. 2016. DOI 10.1007/s13300-016-0187-6. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014793/>>. Acesso em: 07 dez 2020.

GOMES, S. C. S.; CALDAS, A. J. M. Incidence of work accidents involving exposure to biological materials among healthcare workers in Brazil, 2010–2016. *Revista brasileira de medicina do trabalho*, Belo Horizonte, v. 17, n. 2, p. 188-200, 2019. Disponível em: <<http://www.rbmt.org.br/how-to-cite/450/pt-BR>>. Acesso em: 10 dez 2021.

GREENWAY, K. Rituals in nursing: intramuscular injections. *Journal of clinical nursing*, Oxford, v. 23, n. 23-24, p. 3583-3588, Dec. 2014. DOI 10.1111/jocn.12627. Disponível em: <<http://nocs.pt/wp-content/uploads/2018/01/Manual-de-Normas-de-Enfermagem-Procedimentos-T%C3%A9cnicos.pdf>>. Acesso em: 07 dez 2020.

GREENWAY, K. Using the ventrogluteal site for intramuscular injection. *Nursing standard*, Harrow, v. 18, n. 25, p. 39-42, Mar. 2004. DOI 10.7748/ns2004.03.18.25.39.c3560. PMID: 15038176.

HUNTER, J. Intramuscular injection techniques. *Nursing standard*, Harrow, v. 22, n. 24, p. 35-40, Feb. 2008a. DOI 10.7748/ns2008.02.22.24.35.c6413.

HUTIN, Y. *et al.* Best infection control practices for intradermal, subcutaneous, and intramuscular needle injections. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva, v. 81, n. 7, p. 491-500, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12973641/>>. Acesso em: 10 fev 2018.

INSTITUTO FEDERAL DO CEARÁ. Reitoria. Diretoria de Assuntos Estudantis. *Manual de biossegurança: serviço de enfermagem*. Fortaleza: IFCE, 2021. 97 p. Disponível em: <<https://ifce.edu.br/noticias/enfermagem-do-ifce-elabora-manual-debiosseguranca/manual-de-biosseguranca-do-servico-de-enfermagem.pdf>>. Acesso em: 19 dez 2021.

KADIYALA, P.; WALTON, S.; SATHYAPALAN, T. Insulin induced *lipodystrophy*. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, [S.l.], v. 14, p. 131-133, 2014. Disponível em: <<https://bjd-abcd.com/index.php/bjd/article/view/37/88>>. Acesso em: 17 dez 2020.

LO PRESTI, D.; INGEGNOSI, C.; STRAUSS, K. Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection. *Pediatric diabetes*, Copenhagen, v. 13, n. 7, p. 525-533, Nov. 2012.

MISHRA, P.; STRINGER, M. D. Sciatic nerve injury from intramuscular injection: a persistent and global problem. *International journal of clinical practice*, Oxford, v. 64, n. 11, p. 1573-1579, Oct. 2010. DOI 10.1111/j.1742-1241.2009.02177.x.

MRAZ, M. A. I.; THOMAS, C. R. L. Intramuscular injection CLIMAT pathway: a clinical practice guideline. *British journal of nursing : BJN*, London, v. 27, n. 13, p. 752-756, Jul. 2018. DOI 10.12968/bjon.2018.27.13.752.

NAKAJIMA, Y. *et al.* Establishing a new appropriate intramuscular injection site in the deltoid muscle. *Human vaccines & immunotherapeutics*, Philadelphia, v. 13, n. 9, p. 2123-2129, Sep. 2017. DOI 10.1080/21645515.2017.1334747. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612213/>>. Acesso em: 10 dez 2020.

NICOLL, L. H.; HESBY, A. Intramuscular injection: an integrative research review and guideline for evidence-based practice. *Applied nursing research : ANR*, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 149-162, Aug. 2002. DOI 10.1053/apnr.2002.34142.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *OMS/SIGN: jogo de ferramentas para segurança das injeções e procedimentos correlatos*. Genebra: OMS, 2010. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44298/9789248599255_por.pdf;jsessionid=6E2D10080D26327FB96A4B86EF6F3670?sequence=5>. Acesso em: 07 dez 2019.

OGSTON-TUCK, S. Subcutaneous injection technique: an evidence-based approach. *Nursing standard*, Harrow, v. 29, n. 3, p. 53-58, Sep. 2014. DOI 10.7748/ns.29.3.53.e9183).

PLÁCIDO, G. M.; GUERREIRO, M. P. (coord.). *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos: uma abordagem prática*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2015. 260 p. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf>. Acesso em: 07 dez 2018.

PRÜSS-USTÜN, A.; RAPITI, E.; HUTIN, Y. Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers. *American journal of industrial medicine*, New York, v. 48, n. 6, p. 482-490, Dec. 2005. DOI 10.1002/ajim.20230.

RISCOS biológicos guia técnico: os riscos biológicos no âmbito da Norma Regulamentadora N.º 32. Brasília, 2008. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho/pt-br/inspecao/seguranca-e-saude-no-trabalho/normas-regulamentadoras/nr-32_guia_tecnico_de_riscos_biologicos_nr_32.pdf>. Acesso em: 07 dez 2020.

SISSON, H. Aspirating during the intramuscular injection procedure: a systematic literature review. *Journal of clinical nursing*, Oxford, v. 24, n. 17-18, p. 2368-2375, Sep. 2015. DOI 10.1111/jocn.12824

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. São Paulo: Clannad Editora Científica, 2019. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 07 dez 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Posicionamento Oficial SDB nº1/2017*. Recomendações sobre o tratamento injetável do diabetes: insulinas e incretinas. 2017. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/images/2017/posicionamento-oficial-sbd-01-2017.pdf>>. Acesso em: 07 dez 2020.

SOLIMAN, E. *et al.* A narrative review of the success of intramuscular gluteal injections and its impact in psychiatry. *Bio-design and manufacturing*, Singapore, v. 1, n. 3, p. 161-170, 2018. DOI 10.1007/s42242-018-0018-x. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267269/>>. Acesso em: 06 out 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Immunization in Practice: a practical guide for health staff*, 2015 update. Geneva, 2015. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/193412>>. Acesso em: 07 set 2018.

ZAYBAK, A. *et al.* Does obesity prevent the needle from reaching muscle in intramuscular injections? *Journal of advanced nursing*, Oxford, v. 58, n. 6, p. 552-556, Jun. 2007. DOI 10.1111/j.1365-2648.2007.04264.x.

Bibliografia adicional

ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE. *Manual de normas de enfermagem: procedimentos técnicos*. 2. ed. rev. Lisboa, 2011. Disponível em: <<http://nocs.pt/wp-content/uploads/2018/01/Manual-de-Normas-de-Enfermagem-Procedimentos-Técnicos.pdf>>. Acesso em: 17 jan 2020.

AGÊNCIA EUROPEIA PARA A SEGURANÇA E SAÚDE NO TRABALHO. *Avaliação de riscos e ferimentos por picada de agulha*. 2008. Disponível em: <<https://osha.europa.eu/pt/publications/e-facts/efact40/view>>. Acesso em: 07 dez 2020.

ALJOHANI, A. *et al.* Narrative Review of Infection Control Knowledge and Attitude among Healthcare Workers. *Journal of epidemiology and global health*, Amsterdam, v. 11, n. 1, p. 20-25, Mar. 2021. DOI 10.2991/jegh.k.201101.001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33605115/>>. Acesso em: 18 dez 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Insulin Administration. *Diabetes Care*, New York, v. 27, Suppl 1, p. S106-109, Jan. 2004. DOI 10.2337/diacare.27.2007.s106. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14693942/>>. Acesso em: 19 jan 2020.

ANNERSTEN, M.; WILLMAN, A. Performing Subcutaneous Injections: A Literature Review. *Worldviews on evidence-based nursing*, Malden, v. 2, n. 3, p. 122-130, 2005. DOI 10.1111/j.1741-6787.2005.00030.x.

ARSLAN, G. G.; ÖZDEN, D. Creating a change in the use of ventrogluteal site for intramuscular injection. *Patient preference and adherence*, Auckland, v. 12, p. 1749-1756, 2018. DOI 10.2147/PPA.S168885. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/creating-a-change-in-the-use-of-ventrogluteal-site-for-intramuscular-i-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>>. Acesso em: 07 dez 2020.

AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION. *The Australian immunisation handbook*. 2020. Disponível em: <<https://immunisationhandbook.health.gov.au/>>. Acesso em: 10 jan 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 228, 29 mar. 2018. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2018/rdc0222_28_03_2018.pdf>. Acesso em: 10 dez 2020.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução nº 358, de 29 de abril de 2005. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 63-65, 4 maio 2005. Disponível em: <<http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=462>>. Acesso em: 15 dez 2019.

BRUTON, L. L.; DANDEN-HILAL, R.; KNOLLMANN, B. C. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

CHAN, V. O. *et al.* Intramuscular injections into the buttocks: are they truly intramuscular? *European journal of radiology*, Stuttgart, v. 58, n. 3, p. 480-484, Jun. 2006. DOI 10.1016/j.ejrad.2006.01.008.

CHEETHAM, S. *et al.* Education and training for preventing sharps injuries and splash exposures in healthcare workers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [S.l.], v. 4, n. 4, p. CD012060, Apr. 2021. DOI 10.1002/14651858.CD012060.pub2. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012060.pub2/full>>. Acesso em: 10 dez 2021.

COCOMAN, A.; MURRAY, J. Recognizing the evidence and changing practice on injection sites. *British journal of nursing : BJN*, London, v. 19, n. 18, p. 1170-1174, Oct. 2010. DOI 10.12968/bjon.2010.19.18.79050. Disponível em: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/bjon.2010.19.18.79050?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org>. Acesso em: 11 dez 2018.

DINIS, A. P. *Guia de preparação e administração de medicamentos por via parentérica*. 3. ed. Coimbra: Ed. do autor, 2010.

FALCÃO, A. J. Farmacocinética. In: GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, P. S. (coords.). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 6. ed. Lisboa: Porto Editora, 2014.

HUNTER, J. Subcutaneous injection technique. *Nursing standard*, Harrow, v. 22, n. 21, p. 41-44, Jan./Feb. 2008b. DOI 10.7748/ns2008.01.22.21.41.c6418.

INFOPÉDIA. *Dicionários Porto Editora*. Porto: Porto Editora, 2021. Disponível em: <<https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa>>. Acesso em: 10 dez 2021.

LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. *Lippincott's Nursing Procedures*. 6th. ed. Philadelphia, 2012.

MALKIN, B. Are techniques used for intramuscular injection based on research evidence? *Nursing times*, London, v. 104, n. 50-51, p. 48-51, Dec./Jan. 2008-2009.

NISBET, A. C. Intramuscular gluteal injections in the increasingly obese population: retrospective study. *BMJ : British medical journal / British Medical Association*, London, v. 332, n. 7542, p. 637-638, Mar. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1403201/>>. Acesso em: 18 fev 2018.

- PÉPIN, J. *et al.* Evolution of the Global Burden of Viral Infections from Unsafe Medical Injections, 2000–2010. *PLoS ONE*, [S.l.], v. 9, n. 6, p. e99677, 2014. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099677>>. Acesso em: 10 dez 2021.
- PETOUSIS-HARRIS, H. Vaccine injection technique and reactogenicity - Evidence for practice. *Vaccine*, Amsterdam, v. 26, n. 50, p. 6299-6304, Nov. 2008. DOI 10.1016/j.vaccine.2008.08.052
- PETZNICK, A. Insulin Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *American family physician*, Kansas City, v. 84, n. 2, p. 183-190, Jul. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21766768/>>. Acesso em: 10 fev 2019.
- POTTER, P. A. *et al.* *Fundamentals of nursing*. 10th. ed. Amsterdã: Elsevier, 2021.
- PRÁTICAS seguras para preparo e aplicação de insulina. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. São Paulo: Clannad Editora Científica, 2019. p.189-205. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 10 dez 2021.
- SMALL, S. P. Preventing sciatic nerve injury from intramuscular injections: literature review. *Journal of advanced nursing*, Oxford, v. 47, n. 3, p. 287-296, Aug. 2004. DOI 10.1111/j.1365-2648.2004.03092.x.
- THOMAS, C. M.; MRAZ, M.; RAJCAN, L. Blood Aspiration During IM Injection. *Clinical nursing research*, Newbury Park, v. 25, n. 5, p. 549-559, Oct. 2016. DOI 10.1177/1054773815575074.
- TRIMBLE, L. A.; MENEILLY, G. S. Optimizing Insulin absorption and Insulin Injection technique in older adults. *Diabetes care*, New York, v. 37, n. 6, p. e127-128, Jun. 2014. DOI 10.2337/dc14-0086. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24855165/>>. Acesso em: 01 dez 2018.
- TRIPATHI, K. D. *Farmacologia médica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- WANG, W. *et al.* Skin and subcutaneous tissue thickness at insulin injection sites in Chinese diabetes patients: Clinical implications. *Diabetes & metabolismo*, Paris, v. 42, n. 5, p. 374-377, Nov. 2016. DOI 10.1016/j.diabet.2016.04.010.
- WHALEN, K. *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology*. 7th. ed. New York: Wolters Kluwer, 2018.
- WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. *WGO Practice Guideline: Needlestick injury and accidental exposure to blood*. Milwaukee, [200-?]. Disponível em: <<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/needlestick-english-2002.pdf>>. Acesso em: 10 dez 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Best practices for injections and related procedures toolkit*. Geneva, 2010. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44298/9789241599252_eng.pdf;jsessionid=90B8317F67E2C9B36CE6129407A1A786?sequence=1>. Acesso em: 01 dez 2018.
- WYNADEN, D. *et al.* Establishing best practice guidelines for administration of intra muscular injections in the adult: A systematic review of the literature. *Contemporary Nurse*, Salisbury East, v. 20, n. 2, p. 267-277, 2005. DOI 10.1046/j.1365-2648.2000.01312.x

CAPÍTULO 7

FASE PÓS-ADMINISTRAÇÃO

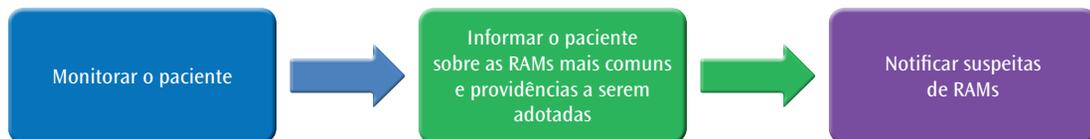
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas
Leonel Augusto Morais Almeida
Ana Cláudia Carvalho Gouveia
José Ruben de Alcântara Bonfim
Mara Pereira Guerreiro

OBJETIVOS DO CAPÍTULO

- ▶ Enumerar as várias etapas da fase pós-administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis em farmácia comunitária;
- ▶ Discutir o período recomendado para a vigilância do paciente, imediatamente após a administração das vacinas;
- ▶ Descrever a avaliação de diferença entre reação anafilática, desmaio e ataques de pânico;
- ▶ Discutir a atuação do farmacêutico em caso de suspeita de reação anafilática subsequente à administração de vacina ou de outro medicamento injetável;
- ▶ Exemplificar providências a serem adotadas diante de reações adversas comuns às vacinas;
- ▶ Recapitular aspectos relativos à notificação de suspeitas de reações adversas.

A fase pós-administração de vacinas e outros medicamentos injetáveis pode ser sistematizada em algumas etapas (Figura 7-1).

Figura 7-1. ETAPAS DA FASE PÓS-ADMINISTRAÇÃO.



RAMs – reações adversas a medicamentos

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

7.1 ACOMPANHAR O PACIENTE NO PERÍODO PÓS-ADMINISTRAÇÃO

Depois da administração de produto injetável, é necessário estar atento a eventuais reações agudas. O período de observação recomendado na literatura tem duração variável.

Recomendações da Austrália (AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2018) levam em conta que os eventos adversos que colocam em risco a vida têm início mais provável nos 15 minutos após a vacinação, sendo esse o tempo indicado para se manter o paciente sob observação nas dependências do lugar de administração. No Canadá (GOVERNMENT OF CANADA, 2020), o tempo é igual, mas pode ser aumentado para 30 minutos quando existir preocupação especial quanto a possíveis reações alérgicas. Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde (2020) orienta que indivíduos que receberam vacinas permaneçam em observação por 30 minutos.

No Brasil, o Ministério da Saúde informa que as reações alérgicas ocorrem mais frequentemente nos primeiros 30 minutos, apresentando-se com uma ou mais das seguintes manifestações: urticária, sibilos, laringoespasma, edema de lábios, hipotensão e choque.

Segundo o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (BRASIL, 2020b), é recomendado que pacientes recebam vacinas na posição sentada e sejam observados com atenção por, no mínimo, 15 minutos, uma vez que desmaio (ou síncope) pode ocorrer depois da aplicação de qualquer vacina. Entre as atitudes de segurança relacionadas à vacina contra influenza, quando usuários têm história de urticária após ingestão de ovo, está a observação pós-aplicação por pelo menos 30 minutos, em ambiência sob condições de atendimento de reações anafiláticas.

McNeil *et al.* (2016) ao analisarem dados do *Vaccine Safety Datalink* (um projeto de colaboração que acompanha efeitos adversos raros de imunizações, administrado pelos *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC), verificaram que algumas reações podem acontecer bem depois deste curto período de 15 a 30 minutos. Foram confirmados 33 casos de anafilaxia, em pouco mais de 25 milhões de doses de vacinas administradas. O índice de anafilaxia, que não teve variedade significativa em relação à idade, foi de 1,31 por milhão de doses. O tempo para o início dos sintomas foi de 30 minutos (8 casos), 30 a 120 minutos (8 casos), 2 a 4 horas (10 casos), 4 a 8 horas (2 casos), no dia seguinte (1 caso) e não documentado (4 casos). Já assinado no Capítulo 4, são conhecidos os casos de anafilaxias prolongada e bifásica.

Conforme já descrito no Capítulo 5, é importante:

- informar o paciente a respeito das razões subjacentes a esse período de vigilância;
- oferecer ao paciente um assento confortável, de preferência em lugar onde circulem de modo frequente profissionais da farmácia, para acompanhar a situação;
- esclarecer aos pacientes sobre os potenciais efeitos adversos e como estes devem ser geridos;
- orientar o paciente sobre a importância de ter o contato da farmácia, devendo as informações a seu respeito (telefone, e-mail, redes sociais, entre outras formas de contato) ser registradas na declaração de serviços farmacêuticos.

7.1.1 AVALIAÇÃO DE REAÇÕES AGUDAS RELACIONADAS A MEDICAMENTOS INJETÁVEIS

Por reação aguda entende-se o aparecimento de manifestações logo após a administração de vacina ou de outro produto injetável, ou no período em que o usuário está sob observação.

A progressão de sinais/sintomas da anafilaxia é rápida e geralmente abrange múltiplos sistemas do corpo. Quanto mais rápido o início dos sinais/sintomas, mais grave é a reação. Quase sempre ocorre comprometimento da pele (eritema generalizado e/ou urticária), além de sinais de obstrução do trato respiratório superior e/ou inferior, e/ou colapso circulatório, e palidez ou perda de consciência, os quais podem ser consequência de hipotensão, sobretudo em crianças pequenas (ver Capítulo 4).

O padrão de implicações em sistemas orgânicos tem variedade entre indivíduos e nos diferentes episódios de anafilaxia no mesmo indivíduo. Os sinais/sintomas podem estar limitados a apenas um sistema, o que pode levar ao atraso no diagnóstico. Levando-se em conta que não existe sequência que se possa prever quanto ao aparecimento de diversas manifestações, pode ocorrer, por exemplo, que sinais cutâneos isolados correspondam a manifestações iniciais de um quadro anafilático. Em contrapartida, as manifestações cutâneas podem estar ausentes em menor número de casos, bem como em indivíduos sob o uso de anti-histamínicos H1. Em pacientes asmáticos, a anafilaxia pode ser confundida com uma exacerbação da afecção, em particular se não forem identificadas manifestações cutâneas. As manifestações da doença pulmonar obstrutiva crônica podem também causar incertezas na avaliação de diferenças da anafilaxia. Estes aspectos reforçam a importância do questionário de avaliação na fase pré-administração, detalhado no Capítulo 5.

É indispensável que todos os prestadores de serviços de vacinas saibam distinguir a anafilaxia de outras reações mais comuns que não apresentam risco à vida, como desmaio e ataques de pânico.

Segundo o IMMUNIZATION ACTION COALITION (2021), o desmaio é relativamente comum, principalmente em crianças com mais de cinco anos de idade e entre adolescentes, sendo importante se antecipar à possibilidade de sua ocorrência. Isso pode ser reduzido, amenizando a ansiedade nos que aguardam a aplicação, por meio de curtos tempos de espera, temperatura ambiente confortável, preparação da vacina fora da visão do usuário e reserva no procedimento. O desmaio não requer tratamento clínico. Porém, recomenda-se manter o paciente em posição reclinada. Vale destacar que algumas crianças podem ter convulsão hipóxica por síncope. Trata-se de uma convulsão tônico-clônica generalizada de curta duração. O manejo é manter a criança deitada e proteger as vias aéreas, colocando-a na posição lateral de segurança (*recovery position*¹).

Um episódio de desmaio pode ser diagnosticado erroneamente como anafilaxia. Embora estas condições possam apresentar algumas características clínicas comuns, como tontura, hipotensão e perda da consciência, vários outros aspectos permitem a sua diferenciação (Tabela 7-1). Na maioria dos casos, 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 essas duas situações, pois, embora na anafilaxia seja mais comum o aumento da frequência cardíaca, em alguns casos pode ocorrer também a bradicardia, especialmente em episódios graves.

¹ Posição na qual uma pessoa inconsciente, que respire normalmente, e não tenha sido vítima de trauma, deve ser posta, pois as vias aéreas ficam desimpedidas, e a queda da língua não impede a passagem de ar aos pulmões, e se houver líquidos, não obstruam as vias aéreas. Ver técnica em Baptista (2008).

Tabela 7-1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS QUE PODEM AUXILIAR NA DISTINÇÃO ENTRE O EPISÓDIO VASOVAGAL E A ANAFILAXIA.

	EPISÓDIO VASOVAGAL	ANAFILAXIA
Início	De imediato, geralmente em minutos ou durante a administração da vacina	Pode ocorrer entre minutos a horas, depois da administração do agente desencadeante
Sinais e sintomas cutaneomucosos	Palidez generalizada, pele fria e úmida	Prurido (coceira), eritema cutâneo generalizado (vermelhidão), urticária (pápulas), angioedema (inchaço situado nas camadas mais profundas da pele ou dos tecidos subcutâneos)
Sinais e sintomas respiratórios	Respiração normal; pode ser superficial, mas sem respiração difícil	Tosse, sibilos, rouquidão, estridor ou sinais de respiração difícil (por exemplo, taquipneia, cianose, retrações intercostelas), inchaço das vias aéreas superiores (lábios, língua, garganta, úvula ou laringe)
Sinais e sintomas cardiovasculares	Bradycardia, pulso periférico fraco/ausente, pulso carotídeo forte Hipotensão – geralmente transitória e que se corrige em decúbito dorsal Perda de consciência – melhora em decúbito dorsal ou na posição de cabeça para baixo	Taquicardia, pulso carotídeo fraco/ausente Hipotensão – sustentada e sem melhora na ausência de tratamento específico <i>(Nota: em lactentes e crianças pequenas, fraqueza e palidez são sinais de hipotensão)</i> Perda de consciência – nenhuma melhora em decúbito dorsal ou na posição de cabeça para baixo
Sinais e sintomas gastrointestinais	Náusea/vômito	Cólicas abdominais, diarreia, náusea e vômito
Sinais e sintomas neurológicos	Fraqueza e tontura	Sentimento de ansiedade e angústia graves/relevantes

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

- ▶ **Pacientes que se queixarem de tontura, durante ou depois da administração de um produto injetável, devem ser aconselhados a se deitarem, até a melhora do quadro clínico, pois existe o risco de queda e eventual traumatismo.**

Frise-se que indivíduos podem estar ansiosos e reagir antecipadamente a qualquer tipo de injeção, até em campanhas de massa. A hiperventilação como resultado da ansiedade leva a sintomas específicos, como tontura, formigamento na boca e nas mãos. Essas reações não têm relação com o medicamento administrado. Alguns indivíduos podem ter fobia de agulha, agravando essas reações.

Crianças mais novas tendem a reagir de maneira diferente, com vômitos, um sinal comum de ansiedade. A retenção de respiração também pode ocorrer e resultar em breve período de inconsciência, durante o qual a respiração é retomada. Gritar ou fugir para evitar uma injeção também são reações que podem acontecer em crianças.

Na aplicação de vacinas em grupo, a histeria em massa é possível, especialmente se alguém que recebeu a vacina desmaiar ou tiver alguma outra reação, como coceira e fraqueza nos membros. Explicações dadas de modo claro, com calma e segurança aos usuários, podem diminuir o grau de ansiedade sobre as injeções, reduzindo a possibilidade de ocorrência dessas situações.

O ataque de pânico, que também pode ser confundido com anafilaxia, manifesta-se como uma sensação abrupta de medo ou desconforto intensos, que atinge um pico em minutos, podendo ainda haver palpitações, batidas cardíacas aceleradas, sudorese, tremor ou agitação, sensações de falta de ar ou sufocamento, ou de asfixia, dor ou desconforto no peito, náusea ou desconforto abdominal, tontura, desequilíbrio, desmaio, calafrios ou sensações de calor, parestesias (sensação de dormência ou formigamento), desrealização (sentimentos de irrealidade) ou despersonalização (desapegar-se de si mesmo), medo de perder o controle ou de estar “enlouquecendo” e sensação de morte iminente. A avaliação da diferença entre ataque de pânico e anafilaxia se encontra na Tabela 7-2.

Tabela 7-2. AVALIAÇÃO DA DISTINÇÃO ENTRE O ATAQUE DE PÂNICO E A ANAFILAXIA.

MANIFESTAÇÕES	ATAQUE DE PÂNICO	ANAFILAXIA
Início	Ocorre antes ou durante a administração do injetável	Geralmente ocorre depois de alguns minutos após a administração do injetável
Cutaneomucosas	Eritema	Eritema Prurido Urticária Angioedema
Respiratórias	Falta de ar e, conseqüentemente, hiperventilação	Estridor Tosse Sibilos, respiração difícil
Cardiovasculares	Ausência de hipotensão	Hipotensão mantida

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

- ▶ **Qualquer reação que configure anafilaxia subsequente à administração de uma vacina ou outro produto injetável em farmácia comunitária deve ser motivo de imediato pedido de ajuda ao Serviço de Atendimento Móvel de Urgência – SAMU (telefone 192), sem prejuízo da avaliação e do acompanhamento a serem feitos pelo farmacêutico, enquanto se aguarda a chegada de apoio. Em caso de dúvida, deve-se considerar a reação aguda como anafilaxia e atuar em consonância.**

Além de desmaio e ataque de pânico, ocorrências súbitas após aplicação de produtos injetáveis podem ser confundidas com anafilaxia (Tabela 7-3). É importante deixar claro que anafilaxia depois de vacina é episódio muito raro e o risco é de 1 a 2 casos por milhão de doses aplicadas.

Tabela 7-3. AFECÇÕES PÓS-IMUNIZAÇÃO QUE PODEM SER CONFUNDIDAS COM ANAFILAXIA.

PROBLEMA DE SAÚDE	SINAIS E SINTOMAS
Episódio hipotônico ou hiporresponsivo a estímulos	Início em até 48 horas depois da vacina. Início súbito de hipotonia, hiporresponsivo a estímulos e palidez ou cianose (geralmente em um bebê); sem erupção cutânea, comprometimento respiratório ou cardiovascular
Convulsão	Início, em geral, entre 6h e 8h da aplicação de vacina inativada; perda de resposta súbita, frequentemente febril e com movimento tônico-clônico, sem comprometimento cardiovascular e sem comprometimento respiratório (exceto apneia ou aspiração pulmonar)
Aspiração de vacina oral	Sinais/sintomas respiratórios imediatos (tosse, engasgos, estridor ou chiado) durante a administração, geralmente em bebês; sem erupção cutânea ou comprometimento cardiovascular
Transtornos somáticos	Sinais/sintomas respiratórios de pronto ou retardados, desmaio, sintomas neurológicos sem sinais respiratórios ou neurológicos nítidos ou reconhecíveis; podem estar acompanhados por graus significantes e desproporcionais de angústia e preocupação
Distúrbios graves coincidentes	Geralmente por doenças cardíacas congênitas não reconhecidas previamente ou infecções ocultas; pode haver comprometimento respiratório ou cardiovascular, mas em geral existem sintomas, sinais ou necessidade de investigações para se indicar causa alternativa
Erro de imunização	Reação tóxica imediata a medicamentos com sintomas e sinais de toxicidade ao fármaco administrado; descrito como erro decorrente da imunização relacionado à administração inadvertida de um relaxante muscular ou de uma insulina, por exemplo

Fonte: World Health Organization (2014).

A **avaliação** do paciente no caso de suspeita de anafilaxia é facultada pelo enfoque ABCDE (RESUSCITATION COUNCIL UK, 2008), conforme a Tabela 7-4.

Tabela 7-4. ENFOQUE “ABCDE” AO PACIENTE NA SUSPEITA DE ANAFILAXIA.

PASSOS	EXEMPLOS DE MANIFESTAÇÕES A AVALIAR
A (“ <i>Airway</i> ”)	<ul style="list-style-type: none"> > Aperto da orofaringe > Estridor > Disfonia > Rouquidão
B (“ <i>Breathing</i> ”)	<ul style="list-style-type: none"> > Tosse > Sibilos > Aumento da frequência respiratória > Dispneia
C (“ <i>Circulation</i> ”)	<ul style="list-style-type: none"> > Hipotensão > Taquicardia (pulso rápido e fraco) > Bradicardia
D (“ <i>Disability</i> ”)	<ul style="list-style-type: none"> > Perda/alteração da consciência
E (“ <i>Exposure</i> ”)	<ul style="list-style-type: none"> > Urticária > Angioedema > Eritema difuso ou local > Prurido

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

Na identificação e no acompanhamento de sinais e sintomas, são importantes as seguintes considerações:

- para definir hipotensão, pode ser útil ter em mãos o critério de diagnóstico médico proposto pela *World Allergy Organization* (WAO): pressão arterial sistólica (PAS) inferior a 90 mm Hg ou decréscimo superior a 30% da PAS antes conhecida;
- a hipotensão pode não ser identificada se for usado um aparelho com manguito menor do que o recomendado para o braço do paciente;
- alterações da consciência sugerem a existência de hipoxia;
- sinais cutâneos, como a urticária e o eritema, devem ser ativamente procurados, se possível examinando toda a pele do paciente, pois podem se manifestar de forma sutil.

Atuação no caso de suspeita de reação anafilática em farmácia comunitária

A epinefrina (adrenalina) é o primeiro e mais importante tratamento para a anafilaxia, devendo ser administrada assim que o quadro clínico for reconhecido, a fim de impedir a progressão para sinais/sintomas ameaçadores à vida.

Uma vez que a administração tardia de epinefrina pode não impedir a morte, sua aplicação intramuscular na face ântero-lateral média da coxa deve ocorrer antes de outras providências, como o posicionamento do paciente e a utilização de oxigênio.

Estão editadas várias orientações que incluem procedimentos a adotar em caso de reação anafilática (Figura 7-2). As orientações da WAO (SIMONS *et al.*, 2012, 2013, 2015), da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* ([AAAAI]; LIEBERMAN *et al.*, 2010, 2015; SHAKER *et al.*, 2020); da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* ([EAACI]; MURARO *et al.*, 2014; DE SILVA *et al.*, 2020) destinam-se principalmente a imunoalergologistas, mas os seus autores consideram que podem ser de interesse para outros profissionais da área da saúde. Pelo seu âmbito e atualidade, esses documentos são aplicáveis à discussão de enfoque, no que concerne à suspeita de reação anafilática em farmácia comunitária.

Por reconhecer que há subutilização do uso de epinefrina no tratamento da anafilaxia, a *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) recomenda a sua administração, antes mesmo de pedido de ajuda, a todos os pacientes cujas manifestações clínicas possam progredir para tal quadro clínico.

Simons *et al.* (2014) defendem a necessidade de mitigar o receio associado à utilização de epinefrina, por meio de esclarecimento da relação benefício-risco a favor da rápida administração intramuscular (IM), em vez de adrenalina intravenosa (IV). Atualização das orientações da AAAAI, publicada em 2020, reafirma a adrenalina como primeira linha no tratamento farmacológico da anafilaxia uni e bifásica, e a importância de não retardar a sua administração (SHAKER *et al.*, 2020).

Figura 7-2. PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES CLÍNICAS NA REAÇÃO ANAFILÁTICA E EM EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAS.

2010	Edição das normas da AAAAI/ACAAI* (LIEBERMAN <i>et al.</i> , 2010)	* American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) e American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)
2011	Edição das Normas da WAO** (SIMONS <i>et al.</i> , 2011)	** World Allergy Organization
2012	Atualização das Normas da WAO (SIMONS <i>et al.</i> , 2012)	
2013	Atualização das Normas da WAO (SIMONS <i>et al.</i> , 2013)	
2014	Edição das normas da EAACI*** (MURARO <i>et al.</i> , 2014) Edições do Ministério da Saúde do Brasil: – Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação – Protocolos de Intervenção para o SAMU 192 – Serviço de Atendimento Móvel de Urgência WHO**** Global manual on surveillance of adverse events following immunization	*** European Academy of Allergy and Clinical Immunology **** World Health Organization
2015	Atualização das normas da AAAAI/ACAAI* (LIEBERMAN <i>et al.</i> , 2015) Atualização das Normas da WAO (SIMONS <i>et al.</i> , 2015)	
2020	Nova norma da The Joint Task Force (JTF) on Practice Parameters da AAAAI/ACAAI* (SHAKER <i>et al.</i> , 2020) Atualização do Ministério da Saúde: Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (BRASIL, 2020b)	* American Academy of Allergy, Asthma & Immunology e American College of Allergy, Asthma and Immunology

Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

As orientações da EAACI aconselham a administração de epinefrina IM quando, cumulativamente:

- existirem manifestações de alterações no trato respiratório superior, no trato respiratório inferior ou cardiovasculares;
- houver a hipótese de se estar diante de um episódio anafilático.

A diretriz da AAAAI (LIEBERMAN *et al.*, 2015) faz diversas recomendações nesse mesmo sentido. Ela estabelece que no início da anafilaxia deve-se:

- (1) administrar epinefrina por via intramuscular no meio da coxa externa (face ântero-lateral média);
- (2) remover o alérgeno incitante, se possível (por exemplo, interromper uma infusão);
- (3) avaliar rapidamente as vias aéreas, a respiração, a circulação e a consciência, e chamar a assistência de membros da equipe;
- (4) iniciar, se necessário, reanimação cardiopulmonar e entrar em contato com o serviço de emergência, como o SAMU.

Além disso, é importante reconhecer que mais de uma administração de epinefrina pode ser necessária para alguns pacientes.

Para prevenir, ou neutralizar um colapso circulatório potencial, recomenda-se que o paciente consciente seja colocado em decúbito dorsal. Pacientes grávidas devem ser postas em decúbito lateral esquerdo. Esta posição também é a mais indicada para pacientes que estiverem inconscientes.

Existe concordância universal de que a maioria dos pacientes deve ser colocada em decúbito dorsal durante a anafilaxia. No entanto, a elevação das pernas é aspecto controvertido. Embora algumas diretrizes continuem recomendando a posição de Trendelenburg (em que os pés são elevados acima da cabeça) no tratamento do choque, a *American Heart Association* e a *American Red Cross*, em documento de consenso de 2010 (MARKENSON *et al.*, 2010), concluíram que não há provas suficientes que apoiem o uso rotineiro da posição de Trendelenburg em pacientes com choque.

A lógica fisiológica proposta para a posição de Trendelenburg é que ela moverá o volume intravascular das extremidades inferiores e do abdome para a parte superior do tórax, do coração e do cérebro, melhorando a perfusão desses órgãos. No entanto, as comprovações para apoiar essa recomendação são muito limitadas e muitas vezes conflitantes. No paciente normotenso e até mesmo no paciente idoso, que pode ter comprometimento de controle vasomotor, a colocação na posição de Trendelenburg não mostra nenhum efeito hemodinâmico deletério e, teoricamente, pode ajudar a prevenir a hipotensão. Em contraste, os pacientes com hipotensão não mostram melhora da pressão arterial ou da oxigenação dos tecidos com o uso da posição de Trendelenburg. As complicações potenciais da posição de Trendelenburg para o paciente normotenso e hipotenso incluem diminuição da complacência pulmonar, da capacidade vital, da pressão arterial parcial de oxigênio e aumento da pressão arterial parcial de gás carbônico e do trabalho respiratório. Dadas essas evidências conflitantes, parece prudente colocar o paciente em posição supina, mas sem elevação das pernas (LIEBERMAN *et al.*, 2015).

Pacientes que apresentarem vômitos, dispneia ou estridor devem ser posicionados de modo a ficarem semirreclinados, numa posição de conforto, ou sentados. Na eventualidade de perda

da consciência, deve-se colocar o paciente inconsciente em posição lateral de segurança ou iniciar o Suporte Básico de Vida (SBV)*, se indicado.

- ▶ **Os pacientes com hipotensão não devem se sentar ou levantar abruptamente até estarem assintomáticos, pois tais movimentos podem aumentar o risco de morte súbita.**

Em todos os casos, deve ser feita sempre uma avaliação rápida e contínua da situação das vias aéreas do paciente, jamais deixar o paciente sozinho e documentar o episódio, incluindo o tempo e a(s) dose(s) de epinefrina administrada(s).

Epinefrina na anafilaxia: via de aplicação, doses e apresentações

A via intramuscular é a de escolha para a administração inicial de epinefrina, uma vez que fornece consistentemente aumento mais rápido nas concentrações plasmáticas e teciduais do fármaco, quando comparada à administração pela via subcutânea. A injeção IM também é preferida ao *bolus* (injeção intravenosa rápida) por oferecer menor risco de complicações cardiovasculares, como hipertensão grave e arritmias ventriculares.

Quadro 7-1. EPINEFRINA: VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E ABSORÇÃO.

- Por via SC, a epinefrina é identificada sistemicamente 5 a 10 minutos depois de mudar a administração, alcançando uma concentração máxima plasmática em 20 a 40 minutos.
- A absorção é mais rápida por via IM, se comparada à via SC.
- Não é biodisponível por via oral, em razão da inativação enzimática no intestino e do efeito de primeira passagem hepático.
- Há experiência clínica de recurso a vias de administração alternativas em circunstâncias específicas, como inalação quando existir edema da laringe. As orientações da European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (MURARO *et al.*, 2014) recomendam o uso de epinefrina por nebulização em caso de estridor.

Fonte: autoria própria.

*O suporte básico de vida compreende etapas que podem ser iniciadas fora do ambiente hospitalar e realizadas até por leigos, devidamente capacitados e informados, aumentando a sobrevivência e diminuindo as sequelas das vítimas de parada cardiorrespiratória. É a primeira abordagem da vítima e abrange a desobstrução das vias aéreas, ventilação e circulação artificial (PERGOLA; ARAUJO, 2009).

Qualquer apresentação de epinefrina intramuscular em ampolas regularmente registradas contém 1 mg/mL. Esta concentração também pode ser expressa como 1:1000.

Até agora, no Brasil, não há registro na Anvisa de apresentações de epinefrina (adrenalina) em acessórios autoinjetores (canetas autoinjetoras). Este tipo de embalagem primária é frequentemente encontrado e recomendado em vários países.

Onde há a disponibilidade de autoinjetor de epinefrina, seu uso é preferível, mesmo que seja aplicada uma dose estimada e não a dose exata recomendada. Velocidade, confiança e facilidade de uso são os principais benefícios oferecidos pelo autoinjetor.

A dose recomendada de epinefrina para pacientes de qualquer idade é de 0,01 mg/kg (dose máxima de 0,5 mg), injetada por via IM no terço médio da coxa, no músculo vasto lateral. Para se obter esta dose, é necessário o uso de seringa de 1 mL, para aspirar o volume necessário na ampola de 1 mg/mL.

Bebês com peso menor que 10 kg devem receber dose exata com base no peso (não estimada), sempre que possível. No entanto, se a determinação de dose exata não for possível ou causaria atraso significativo de aplicação em paciente com sinais/sintomas graves ou rápido decurso do quadro clínico, a dose de 0,1 mg deve ser administrada. O volume a ser aplicado é de 0,1 mL da solução da ampola. O uso do autoinjetor de 0,1 mg é o mais indicado. Porém, se não estiver disponível, pode-se usar o autoinjetor de 0,15 mg. Espera-se que os efeitos adversos à epinefrina sejam leves e transitórios nas concentrações plasmáticas alcançadas.

Lactentes e crianças com peso entre 10 kg e 25 kg devem receber 0,15 mg, o que corresponde a 0,15 mL da solução. Aspirar 0,15 mL da solução da ampola ou utilizar o autoinjetor de 0,15 mg.

Pacientes com peso entre 25 e 50 kg devem receber a dose de 0,3 mg (equivalente a 0,3 mL da solução/ampola) ou do autoinjetor de 0,3 mg.

Pacientes que pesam mais que 50 kg devem receber 0,5 mg de adrenalina (0,5 mL) da solução da ampola. No entanto, se a determinação de dose exata causar atraso significativo no atendimento de um paciente, cuja situação clínica se deteriora rapidamente, a dose de 0,3 mg pode ser administrada pelo autoinjetor.

Em caso de uso de autoinjetor, depois da injeção, deve-se manter a agulha no lugar, por três segundos, para garantir a administração da dose.

A epinefrina IM pode ser repetida em intervalos de 5 a 15 minutos, nos casos em que o paciente não apresente melhora do quadro, se a resposta for inadequada ou se houver indicação clínica. Normalmente, uma dose adicional é suficiente e, em casos mais raros, o uso de duas doses é exigido. São exemplos deste tipo de ocorrência o atendimento de pacientes com anafilaxia grave e aqueles que não podem acessar de imediato o atendimento de emergência.

No caso de existir somente angioedema ou urticária, as orientações do EAACI aconselham a administração de anti-histamínico, por via oral, e acompanhamento do paciente.

A Tabela 7-5 apresenta as doses recomendadas para administração por via intramuscular de epinefrina na concentração 1 mg/mL (1:1.000) para o tratamento de anafilaxia.

Tabela 7-5. DOSES DE EPINEFRINA INTRAMUSCULAR NA ANAFILAXIA.

PESO	DOSE PREFERENCIAL	DOSE ALTERNATIVA
< 10 kg	0,01 mg/kg, equivalente a 0,01 mL/kg de epinefrina, 1 mg/mL por seringa	0,1 mg por autoinjeter Se não houver disponibilidade, utilizar 0,15 mg por autoinjeter ou 0,1 mL de epinefrina 1 mg/mL
10-25 kg	0,15 mg por autoinjeter	0,15 mg, equivalente a 0,15 mL de epinefrina, 1 mg/mL por seringa
> 25-50 kg	0,3 mg por autoinjeter	0,3 mg, equivalente a 0,3 mL de epinefrina, 1 mg/mL por seringa
> 50 kg	0,5 mg, equivalente a 0,5 mL de epinefrina, 1 mg/mL por seringa	0,30 mg por autoinjeter

Fonte: adaptado de Sicherer e Simons (2017).

A agulha de 25 mm de comprimento é a mais indicada para a administração intramuscular de epinefrina neste tipo de emergência em adultos e crianças. Seu comprimento deve ser longo o suficiente para atravessar o tecido adiposo subcutâneo e atingir o músculo vasto lateral. Literaturas sugerem o uso de agulha de 1,5 polegadas (correspondente a 37,5 mm) para pacientes com obesidade. No Brasil, podem ser encontradas opções de agulhas com comprimentos de 30 mm ou 40 mm, além da agulha de 25 mm.

No uso do autoinjeter, a injeção de epinefrina efetivamente no tecido muscular da coxa pode ser impossível em alguns pacientes, especialmente naqueles com sobrepeso ou obesidade. Embora o melhor enfoque nessa situação não tenha sido estudado, sugere-se uma injeção a mais profunda possível no músculo. Estudos recentes recomendam a utilização de canetas autoinjetoras de epinefrina em casos de anafilaxia, uma vez que profissionais da saúde, quando estressados, tendem a cometer mais erros na preparação de medicamentos. Esses acessórios foram concebidos para a utilização por indivíduos sem treino na administração de produtos injetáveis e permitem a administração de dose única de acordo com o peso do paciente. A *Immunization Action Coalition* (s.d), nos EUA, a *British Columbia Pharmacy Association* e outras instituições do Canadá (EPINEPHRINE..., 2019) descrevem o uso de canetas autoinjetoras de epinefrina para o manejo da anafilaxia, recomendando estoque mínimo de duas a três canetas autoinjetoras de cada dose existente. Anteriormente, o *Institute for Safe Medication Practices* (2015) também considerava o uso desse tipo de acessório.

Embora o uso de autoinjetores tenha a vantagem de permitir uma aplicação ágil, Simons, K. J. e Simons, F. E. (2010) descrevem os seguintes contrapontos, ao se considerar o emprego desses acessórios em caso de suspeita de reação anafilática:

- o comprimento da agulha pode ser insuficiente para atingir o músculo vasto lateral em indivíduos que têm maior camada de gordura subcutânea;
- impossibilidade de ajustar a dose. A dose mais baixa de autoinjetores é de 0,15 mg/0,3 mL, concebidos para liberar dose única de 0,15 mg. Assim, não se dispõe de epinefrina para atuar perante a suspeita de anafilaxia em crianças com peso inferior a 15 kg;
- são necessários múltiplos autoinjetores para permitir eventual repetição de administração;
- os autoinjetores são relativamente caros e têm um prazo de validade limitado (cerca de 20 meses).

Farmacêuticos devem desenvolver habilidades para preparar e administrar epinefrina no atendimento desta emergência, independentemente do acessório, uma vez que a assistência envolve diferentes recursos, embalagens e técnicas de aplicação (uso de ampola, seringa e até autoinjetores). Esse treinamento é indispensável para obtenção de acreditação que lhes permita administrar vacinas em farmácias. A competência deve ser avaliada por simulação (*role play*), utilizando os diferentes recursos.

▶ **Segundo as recomendações do Australian Technical Advisory Group Immunisation (AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2018), aprovadas pelo *National Health and Medical Research Council*, no tópico *After Vaccination*, o subtratamento da anafilaxia é mais nocivo e potencialmente mais fatal do que o tratamento excessivo de uma reação alérgica leve ou moderada.**

Importante ressaltar que um evento adverso como a anafilaxia não se pode prever. Por isso, um conjunto de recursos de emergência deve estar sempre disponível em lugar de fácil acesso, no estabelecimento que oferece o serviço de administração de vacinas e outros produtos injetáveis.

Farmacêuticos aptos a aplicar injeções devem estar cientes das etapas necessárias para salvar a vida de alguém na ocorrência de anafilaxia. Cada estabelecimento deve ter um conjunto de recursos de emergência contendo epinefrina. A data de validade deste produto deve estar indicada na parte externa do conjunto e sua conferência deve ser feita de três a quatro vezes por ano.

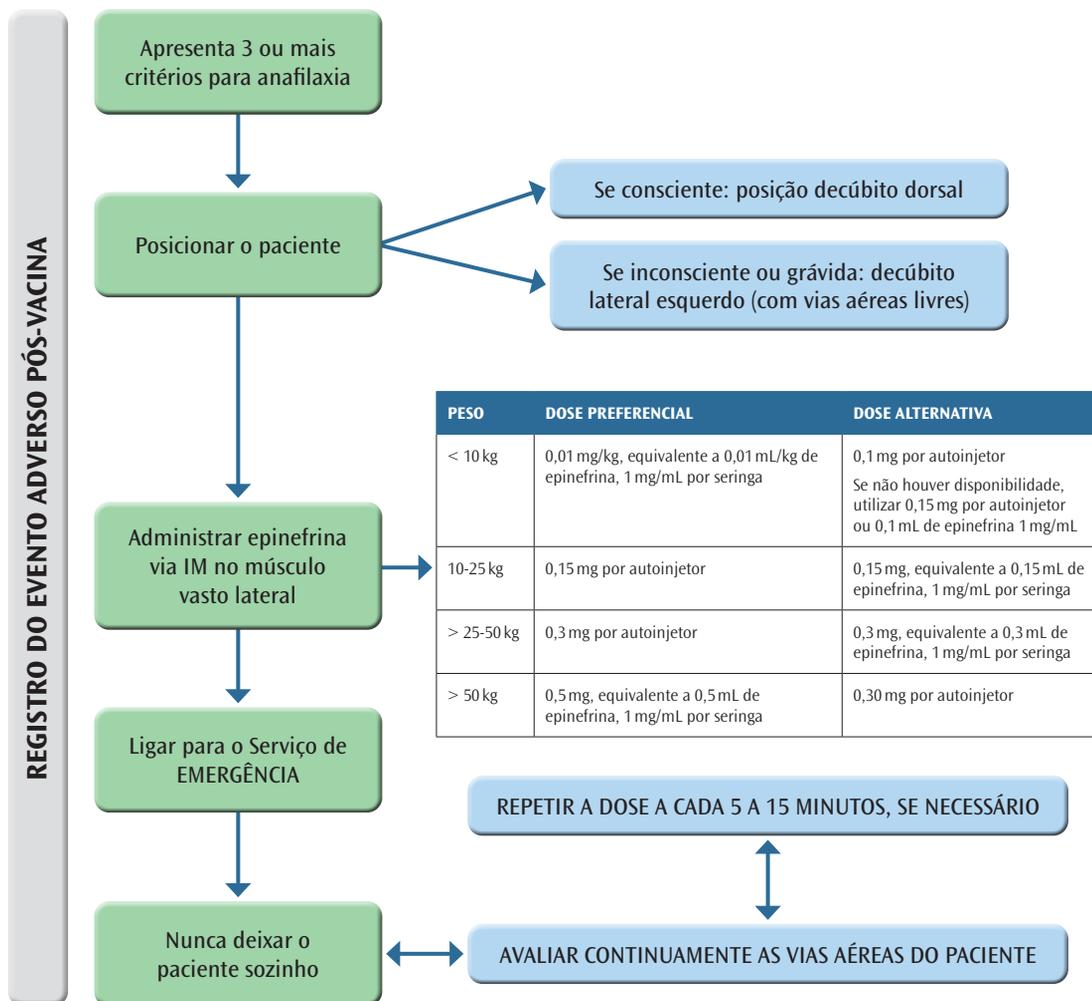
Caso ocorra dúvida na distinção entre anafilaxia e desmaio, a orientação é sempre a administração de epinefrina. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em seu documento *Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014), informa que não haverá dano se, por engano, um profissional da saúde administrar dose única de epinefrina intramuscular a quem recebeu vacina e tenha apresentado desmaio.

Todavia, a administração de epinefrina por via intravenosa ou intracardíaca, ou ainda em doses excessivas, pode causar danos relacionados a isso. Portanto, é necessário promover esclarecimentos completos para permitir que a equipe de saúde identifique e tenha o melhor desempenho em emergências médicas. Observação cuidadosa e julgamento clínico são necessários.

O documento *Guidelines for Conducting Pharmacist Initiated and Administered Vaccination Service within a New South Wales Community Pharmacy Environment* (THE PHARMACY GUILD OF AUSTRALIA, 2016) frisa que os anti-histamínicos e/ou hidrocortisona não são recomendados no tratamento de emergência da anafilaxia. Anti-histamínicos não são efetivos para tratar os sintomas cardiovasculares ou respiratórios, como hipotensão e broncoespasmo.

A Figura 7-3 resume aspectos-chave da administração de epinefrina, em casos suspeitos de anafilaxia.

Figura 7-3. PLANO DE AÇÃO PARA O TRATAMENTO DE ANAFILAXIA.



Fonte: autoria própria.

É recomendável envolver um segundo profissional da farmácia no atendimento a um paciente com suspeita de anafilaxia. Os dados de avaliação, acompanhamento e medicamentos eventualmente administrados devem ser registrados em formulário impresso próprio. Estes registros devem ser feitos pelo profissional que executa os procedimentos ou por esse outro profissional envolvido.

O procedimento escrito também deve identificar o responsável pela ligação telefônica ao serviço de emergência e ter o registro dos dados transmitidos, incluindo manifestações clínicas observadas, idade do paciente, bem como dados relevantes recolhidos na fase pré-administração, como doenças intercorrentes (p. ex., asma e doença cardiovascular) e medicamentos utilizados (p. ex., betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina).

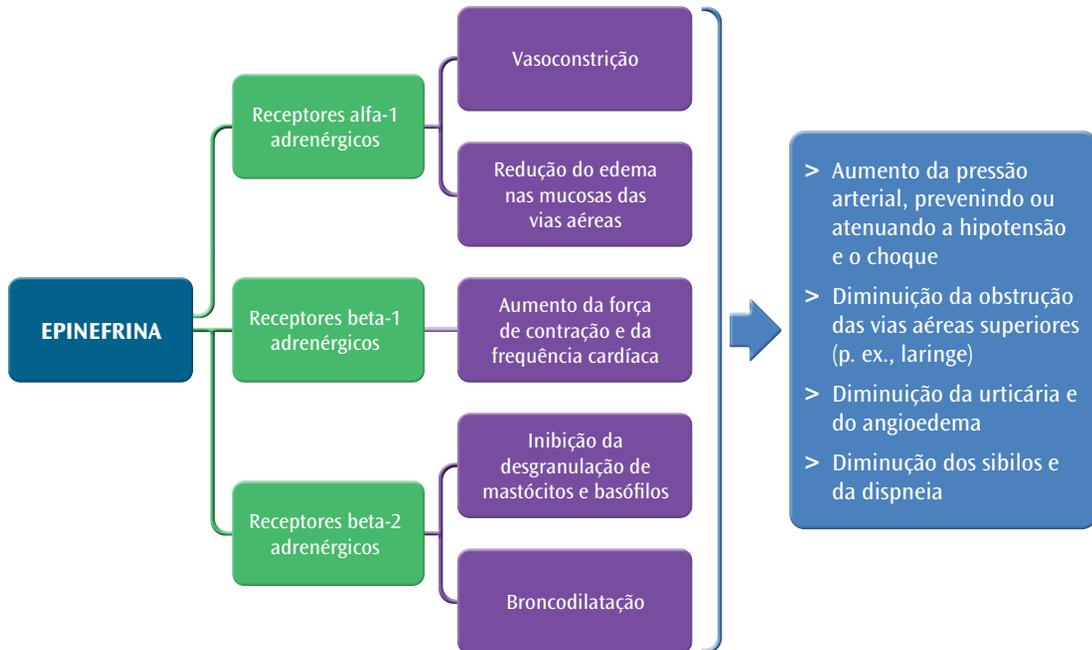
Efeitos da epinefrina

A epinefrina produz efeitos em vários sistemas, dependendo do tipo de receptores aos quais irá se ligar. Salienta-se, em particular, forte ação vasoconstritora, em razão de seus efeitos agonistas alfa-1 adrenérgicos, contrapondo-se à vasodilatação e à permeabilidade vascular aumentada, que levam ao extravasamento de fluido intravascular e subsequente hipotensão. Sua ligação aos alfa-receptores nos brônquios produz contração de vasos da mucosa, diminuindo a congestão e o edema. Portanto, o seu uso resulta no alívio e na prevenção do edema de laringe, de hipotensão e choque. O aumento da pressão arterial deve-se aos efeitos inotrópico positivo, cronotrópico positivo e vasoconstritor da epinefrina. 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 coronariana.

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

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

Figura 7-4. PRINCIPAIS AÇÕES FARMACOLÓGICAS DA EPINEFRINA NO TRATAMENTO DE ANAFILAXIA.



Fonte: adaptado de Plácido e Guerreiro (2015).

A ligação da epinefrina a alfa e beta receptores em vários sistemas do organismo produz não só um efeito terapêutico, mas também o aparecimento de reações adversas. A Tabela 7-6 descreve reações adversas frequentes à epinefrina. Em geral, não são graves e apresentam desaparecimento espontâneo.

Tabela 7-6. EXEMPLOS DE REAÇÕES ADVERSAS FREQUENTES À EPINEFRINA.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL	SISTEMA CARDIOVASCULAR
> Ansiedade	> Taquicardia
> Tremores	> Palpitações
> Insônia	> Hipertensão leve
> Irritabilidade	
> Fraqueza	
> Diminuição do apetite	
> Estados psicóticos	
> Náuseas e vômitos	
> Dificuldade respiratória	

Fonte: baseado em referências técnicas de medicamentos com princípio ativo epinefrina (adrenalina), por meio do Bulário Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013) e do RxList (2019).

É pouco frequente a ocorrência de hipertensão acentuada, de taquicardia e de arritmias (fibrilação ventricular e parada cardíaca). Essas manifestações são, contudo, características de doses excessivas, o que pode também causar edema pulmonar agudo, em razão de vasoconstrição periférica e de estimulação cardíaca. A elevação súbita da pressão arterial pode causar hemorragia cerebral. O risco desses episódios pode aumentar quando o paciente está fazendo uso de certos medicamentos ou quando há afecções preexistentes, conforme descrito no item 4.4 do Capítulo 4 deste livro.

Recomenda-se precaução especial em pacientes idosos, por ser mais provável o desenvolvimento de reações adversas a esse medicamento, bem como naqueles com insuficiência cerebrovascular ou com cardiopatias (p. ex., angina de peito). Nessas circunstâncias, Simons e colaboradores (2011) salientam que as potenciais reações adversas cardíacas da epinefrina devem ser ponderadas em relação aos riscos de manifestações cardíacas inerentes ao próprio episódio anafilático. As síndromes coronarianas agudas, como arritmias e infarto do miocárdio, podem ocorrer durante esses episódios, mesmo em indivíduos sem doença coronariana e que não tenham recebido terapêutica com epinefrina.

Infelizmente, o Brasil ainda carece com a falta de regulação sanitária para que haja a disponibilidade deste recurso salva-vidas em farmácias comunitárias. Até mesmo a importação canetas autoinjektoras é dificultada em virtude da não existência de registro para esses produtos no país. Portanto, a recomendação primordial neste caso, enquanto não temos avanços nas regulações, é entrar imediatamente em contato com o serviço de urgência, o SAMU, através do número 192 (ou o Corpo de Bombeiros - 193). Se possível, solicitar que outra pessoa faça esta chamada enquanto o paciente é observado. Para fornecer informações precisas ao serviço de urgência observe e avalie a circulação, as vias aéreas, a respiração, o estado de consciência da vítima. Como já discutido neste Capítulo, para prevenir ou neutralizar um potencial colapso circulatório recomenda-se que o paciente consciente seja colocado em decúbito dorsal. Pacientes gestantes devem ser posicionadas em decúbito lateral esquerdo. Esta posição também é a mais indicada para pacientes que estiverem inconscientes.

Condutas além da adrenalina

Importante enfatizar que uma vez identificado um quadro de anafilaxia, junto da administração de epinefrina, o paciente deve ser prontamente encaminhado para atendimento médico. Desse modo, as condutas descritas a seguir não são realizadas na farmácia e os dados fornecidos são apenas para conhecimento do farmacêutico. As orientações da EAACI recomendam a administração de oxigênio por máscara facial a todos os pacientes com anafilaxia. As normas internacionais anteriores sugerem administração mais restrita, nomeadamente a pacientes com transtornos respiratórios, com doenças intercorrentes (asma, doença respiratória ou cardiovascular), anafilaxia prolongada ou que tiverem recebido doses repetidas de epinefrina.

São recomendados fluxos elevados de oxigênio (entre 6 e 15 L/min). A sua dose excessiva está associada a ambiências 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 cerca de 100%. Ressalta-se que nesse contexto não existem contraindicações ao uso de oxigênio.

O salbutamol, para alívio de broncoespasmos refratários à epinefrina administrada por via IM, pode ser dado por inalação, por meio de nebulização, na dose de 2,5 mg a 5 mg, em 3 mL de solução salina. Se necessário, repetir o procedimento até o controle do quadro clínico.

Terapias adjuvantes, como anti-histamínicos H1 e H2, bem como corticosteroides, solução salina, vasopressores e glucagon também podem ser utilizados, porém, pela via IV. Entretanto, como este guia é dirigido à aplicação de vacinas em farmácias, essas terapias não fazem parte da atuação do farmacêutico no país.

Importância do planejamento e da capacitação para o atendimento da anafilaxia

Especialistas realçam a importância da preparação para lidar com episódios de anafilaxia (Quadro 7-2). A existência de procedimento escrito e o seu treino regular podem contribuir decisivamente para a capacidade de atuar de modo adequado numa situação de crise. O procedimento deve incluir tabelas com as doses de epinefrina a serem administradas, considerando o peso do paciente.

É também importante que a farmácia defina a periodicidade dos treinamentos com base no procedimento, envolvendo toda a equipe de funcionários ou dos profissionais designados para a assistência em caso de suspeita de anafilaxia. Recomendações do *Resuscitation Council UK* (2008) sugerem que sejam realizados treinamentos pelo menos uma vez por ano.

Quadro 7-2. PROVIDÊNCIAS DE PREPARAÇÃO PARA A ADEQUADA ABORDAGEM EM UM EPISÓDIO ANAFILÁTICO.

- **Garantir que estejam disponíveis os recursos obrigatórios para o tratamento de suspeita de reação anafilática**
 - Equipamentos e materiais em condições de serem utilizados, facilmente acessíveis, em lugar conhecido de todos os profissionais da farmácia.
- **Garantir que exista um procedimento escrito para o manejo de suspeita de reações anafiláticas, facilmente acessível, em lugar conhecido por todos os profissionais que administram produtos injetáveis.**
- **Realizar periodicamente treinamentos com base no procedimento escrito.**

Fonte: Plácido e Guerreiro (2015).

- ▶ **Depois de cada episódio de anafilaxia, pode ser útil reunir a equipe da farmácia e discutir o manejo da ocorrência, bem como os aspectos a serem aperfeiçoados.**

7.2 INFORMAR SOBRE OS EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS E PROVIDÊNCIAS A ADOTAR

Depois da administração de um produto injetável, o paciente deve ser informado sobre as reações adversas mais comuns e as providências a adotar, caso elas ocorram.

Complicações relacionadas às injeções incluem:

- paralisia e contratura de nervos periféricos;
- neuropatia;
- irritação, dor e infecção no lugar da aplicação;
- hematomas e sangramento em volume acima do usual;
- nódulos;
- abscessos;
- necrose tecidual e gangrena;
- contratura e fibrose muscular.

As referências técnicas de produtores de cada medicamento administrado e outras fontes relevantes devem ser consultadas para avaliar descrições de reações adversas. Algumas podem ser decorrentes de falhas no procedimento de aplicação, como por exemplo o uso de agulha com comprimento inadequado, o que pode levar a injeção para via diferente da prescrita, com possível formação de nódulo.

Na aplicação de vacinas, reações locais como endurecimento, ardor, inchaço, dor e eritema são geralmente ligeiras e autolimitadas, não requerendo tratamento. Igualmente, isso vale para a formação de nódulos no lugar da administração da vacina, o que é relativamente frequente, podendo persistir por semanas ou meses, não requerendo tratamento e não devendo causar preocupação.

Compressas frias podem ser aplicadas nas primeiras 24 a 48 horas da administração de vacinas, nos casos de dor e reações locais intensas. Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica, para conduta apropriada (uso de antibióticos, drenagem cirúrgica, entre outros).

O paciente deve ser informado de que não deverá se preocupar, caso surja febre depois da administração da vacina, pois trata-se de ocorrência geralmente benigna e autolimitada. Nesse caso, deve-se recomendar repouso, em ambiente bem ventilado, e o uso de roupas leves. Deve-se também administrar água e outros líquidos apropriados, tais como o leite materno e terapia de reidratação oral.

Considerar o uso de antitérmico, preferentemente paracetamol ou ibuprofeno, durante um período máximo de 48 horas. Nos casos de febre muito alta sem resposta a estes dois medicamentos, pode-se usar dipirona. Caso a febre persista depois desse período, um médico deverá

ser consultado. O aconselhamento a prestar ao paciente deve incluir a posologia recomendada destes medicamentos (Quadro 7-3), bem como tratamentos não farmacológicos a adotar.

Crianças com febre alta, cuja duração tenha mais de 24 horas ou cujo início tenha ocorrido nas primeiras 24 horas de aplicação de vacinas, devem ser avaliadas cuidadosamente, pela possibilidade de infecção intercorrente não relacionada à vacina. O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sinal isolado.

As doses dos antitérmicos estão descritas abaixo, no Quadro 7-3.

Quadro 7-3. DOSES DE ANTITÉRMICOS POR FAIXA ETÁRIA.

➤ **Paracetamol: administração oral**

- Neonatos: via oral – dose inicial: 24 mg/kg; dose de manutenção: 12 mg/kg. Supositório – dose inicial: 30 mg/kg; dose de manutenção: 20 mg/kg.
- Crianças: via oral – dose usual: 10 mg a 15 mg/kg, de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas; posologia máxima: 5 doses ao dia. Supositório – dose usual: 10 mg a 15 mg/kg, de 6 em 6 horas.
- Adultos: 500 mg a 1.000 mg, 3 a 4 vezes ao dia.

➤ **Dipirona: administração oral, parenteral e retal**

- Neonatos: 10 mg/kg/dose, de 6 em 6 horas.
- Crianças de 3 a 7 anos: 300 mg, 1 a 4 vezes ao dia.
- Crianças: 20 mg a 25 mg/kg/dose, de 6 em 6 horas; dose máxima: 500 mg.
- Crianças de 8 a 11 anos: 300 mg a 600 mg, 1 a 4 vezes ao dia.
- Crianças de 12 a 14 anos: 600 mg, 1 a 4 vezes ao dia.
- Jovens (acima de 15 anos) e adultos: 500 mg a 750 mg por dose, até 4 doses ao dia.

➤ **Ibuprofeno: administração oral**

- 5 mg a 10 mg/kg, de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas; dose máxima: 40 mg/kg/dia.
- Crianças acima de 30 kg e adultos: 1.200 mg/dia.

Fonte: baseado em referências técnicas de medicamentos com princípios ativos (paracetamol, dipirona e ibuprofeno), por meio do Bulário Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013) e do RxList (2019).

Evidências atuais não sugerem benefícios quanto ao uso profilático de antipiréticos, especialmente em face de presumida falta de imunogenicidade. A melhor prática é recomendar aos pais e pacientes a utilizarem estes medicamentos depois de eventos adversos terem se manifestado.

- ▶ **Não devem ser utilizados medicamentos contendo ácido acetilsalicílico em crianças ou adolescentes com menos de 16 anos, por causa do risco de síndrome de Reye. Em caso de dúvida, verificar as referências técnicas dos fabricantes do medicamento em questão.**

Finalmente, mas não menos importante, o usuário deve ser incentivado a informar ao farmacêutico outros tipos de manifestações (p. ex., reações inesperadas ou prolongadas) e ser orientado a procurar consulta médica.

7.3 NOTIFICAR SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

Eventos adversos e erros médicos ou de assistência são termos relacionados com a segurança de qualquer tratamento, incluindo, por exemplo, cirurgia ou farmacoterapia. Um evento adverso pode ser descrito como dano causado por um tratamento, enquanto um erro de assistência seria a falha de ação planejada ou o uso de plano errado para alcançar um propósito. Um erro de assistência, que resulta em danos, é evento adverso evitável. Um evento adverso que resulta de farmacoterapia é chamado de evento adverso a medicamentos (EAM). EAM pode ser conceituado como “qualquer lesão ou dano não intencional causado pelo uso de medicamentos que resulta em alguma incapacidade” ou “dano relacionado ao uso de um medicamento”. Um conceito que está no contexto de EAM é o termo reação adversa a medicamentos (RAM), que pode ser definido como “qualquer resposta prejudicial (nociva) ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de função fisiológica”. Portanto, RAM trata do risco inerente ao uso de medicamentos, mesmo quando usados de forma adequada e EAM pode também resultar de “doses não usuais” (BATES, 1995; EDWARDS; ARONSO, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

A notificação de suspeitas de reações adversas é contribuição importante para a melhoria da segurança de medicamentos. É indispensável que os farmacêuticos tenham atuação ativa, para que se possa atingir índice de notificação espontânea considerado desejável, que é de 250 a 300 notificações por milhão de habitantes por ano. Esta ação é tão importante que foi incluída na Lei nº 13.021/2014, obrigando o farmacêutico a notificar as reações adversas aos órgãos sanitários competentes (BRASIL, 2014b).

Um Evento Adverso Pós-Vacinação (EAPV) é qualquer ocorrência clínica indesejável em indivíduo que tenha recebido algum imunobiológico. Um evento temporariamente relacionado ao uso de vacina nem sempre tem relação causal com ela. A maioria dos eventos tem manifestações locais e sistêmicas leves. Por isso, as ações de vigilância estão voltadas àqueles moderados e graves. Em raríssimas situações, o óbito pode ser decorrência de vacinas. A fina-

lidade da vigilância epidemiológica de óbitos é, primordialmente, afastar causas coincidentes indevidamente atribuídas às vacinas. A Síndrome da Morte Súbita Infantil é exemplo de evento que não tem nenhuma relação causal com vacinas, mas pode ocorrer no mesmo período da aplicação de vários imunobiológicos do calendário de vacinas de criança. Diversos estudos mostraram que as imunizações não aumentam o risco de morte súbita.

O acompanhamento adequado da segurança encoraja os profissionais da saúde a assumirem responsabilidade mais completa, melhora a efetividade clínica e aumenta a confiança com que eles e seus pacientes utilizam medicamentos. Para se alcançar algo mais próximo da prática ideal, é necessária mais atenção no aprimoramento de profissionais da saúde no que se refere a diagnóstico, gerência e prevenção de RAM. Nem todos os sinais são tão específicos, dramáticos e agora prontamente diagnosticados como focomelia e micromelia causadas pela talidomida. O reconhecimento de efeitos adversos menos óbvios requer atenção, agilidade, diagnóstico preciso e compreensão de princípios de avaliação da causalidade.

O país, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou, em 1992, o desenvolvimento do Sistema Nacional de Vigilância de EAPV; porém, somente em 1998, com a edição do Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação – a quarta edição foi publicada em 2020 (BRASIL, 2020b) – essa atividade passou a ser mais sistemática. A partir de 2000, com a instituição do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV), as informações provenientes dos estados puderam ser coletadas e analisadas de modo abrangente e consistente. Reforçando ainda a importância da vigilância de EAPV, em 15 de julho de 2005, a Portaria MS/GM nº 33 (substituída pela Portaria MS/GM nº 1.271, de 6 de junho de 2014 (BRASIL, 2014a)) introduziu os Eventos Adversos Pós-Vacinação graves como agravo de notificação compulsória. A mais recente Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública está na Portaria do Ministério da Saúde nº 264, de 17 de fevereiro de 2020 (BRASIL, 2020a).

Segundo o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (BRASIL, 2020b), é considerado um evento adverso grave (EAG) aquele que:

- requer internação em hospital;
- possa comprometer o paciente, ou seja, haja risco de morte, e exija pronta intervenção clínica para evitar o óbito;
- causa disfunção significativa e/ou incapacidade permanente;
- resulte em anomalia congênita;
- cause óbito.

Todos os eventos que não estão incluídos nos critérios de EAG são classificados como Evento Adverso Não Grave (EANG). Ressalte-se que é recomendada a notificação de qualquer evento adverso pós-vacina. Depois da identificação de um EAPV, o estabelecimento de saúde deve iniciar prontamente o preenchimento do formulário próprio, que deve ser encaminhado à Vigilância Epidemiológica ou ao serviço designado pela secretaria de saúde do município.

A Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014, do Ministério da Saúde, determina que a notificação compulsória semanal deve ser feita à Secretaria de Saúde do município onde foi realizado o atendimento do paciente com suspeita ou confirmação destes eventos (BRASIL, 2014a). Paralelamente, essa notificação também deverá ser registrada em sistema de informação em saúde e seguirá o fluxo de compartilhamento entre as esferas de gerência do SUS.

Os instrumentos atualmente disponíveis para a Notificação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação são: o sistema e-SUS Notifica, do Ministério da Saúde, e o sistema VigiMed, da Anvisa. Esses sistemas estão em constante atualização. Por isso, recomenda-se que, sempre que existirem dúvidas acerca da notificação de EAPV, entre-se em contato com as vigilâncias epidemiológica e sanitária locais para mais esclarecimentos.

Qualquer unidade de saúde, pública ou privada, deve notificar a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos e vacinas. Em razão da heterogeneidade de condutas nos municípios, recomenda-se que o farmacêutico faça contato com a vigilância epidemiológica de referência para se orientar sobre o registro e a notificação adequados de Eventos Adversos Pós-Vacinação.

Para mais informações sobre o processo de notificação de EAPVs, consultar o documento “Serviço de vacinação por farmacêuticos – documentação do processo de cuidado” (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2021).

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Bulário Eletrônico*. Brasília, 2013. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>>. Acesso em: 15/06/2021.
- AUSTRALIAN GOVERNMENT. Department of Health. *Australian Immunisation Handbook*. Canberra, 2018. Disponível em: <<https://immunisationhandbook.health.gov.au/>>. Acesso em: 27/11/2020.
- BAPTISTA, N. T. Posição Lateral de Segurança –PLS. In: _____. *Manual de Primeiros Socorros*. Sintra: Escola Nacional de Bombeiros, 2008. p. 120-123. (Coleção Cadernos Especializados ENB, n. 5). Disponível em: <https://www.unicesumar.edu.br/biblioteca/wp-content/uploads/sites/50/2019/06/ManualdePrimeirosSocorros_02.pdf>. Acesso em: 27/11/2020.
- BATES, D. W. *et al.* Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*, Chicago, v. 274, n. 1, p. 29-34, 5 jul. 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória e doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 97, 19 fev. 2020a. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264_19_02_2020.html>. Acesso em: 15/06/2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 67, 9 jun. 2014a. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html#:~:text=Define%20a%20Lista%20Nacional%20de,anexo%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAs&text=Art,-1%C2%BA%20Esta%20Portaria>. Acesso em: 15/06/2021.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [recurso eletrônico]*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2020b. 340 p. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf>. Acesso em: 15/06/2021.
- BRASIL. Lei n.º 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 30, 11 ago. 2014b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2014/Lei/L13021.htm>. Acesso em: 15/06/2021.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). *Serviço de vacinação por farmacêuticos*: documentação do processo de cuidado. Brasília: CFF, 2021. 56 p.
- DE SILVA, D. *et al.* EAACI anaphylaxis guidelines: systematic review protocol. *Clinical and translational allergy*, London, v. 10, p. 14, May 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13601-020-00320-3>>. Acesso em: 27/11/2020.
- DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Programa Nacional de Vacinação 2020. *Norma nº 018/2020 de 27/09/2020*. Disponível em: <<https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>>. Acesso em: 27/11/2020.
- EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, London, v. 356, p. 1255-1259, 2000. DOI 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.2.
- EPINEPHRINE autoinjectors available in Canada. *Therapeutics Letter*, Vancouver, v. 119, Apr.-May 2019. Disponível em: <<https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2019/05/119.pdf>>. Acesso em: 06/01/2021.
- GOVERNMENT OF CANADA. *Canadian Immunization Guidelines – Part 2: Vaccine safety*. 2020. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-2-vaccine-safety.html?page=4#anaphylaxis>>. Acesso em: 27/11/2020.
- IMMUNIZATION ACTION COALITION. *Medical Management of Vaccine Reactions in Children and Teens*. Saint Paul, Minnesota, [updated on January 18, 2021]. Disponível em: <<https://www.immunize.org/catg.d/p3082a.pdf>> <<https://www.immunize.org/handouts/vaccine-reactions.asp>>. Acesso em: 30/08/2021.
- INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. *EPINEPHrine for Anaphylaxis: Autoinjector or 1 mg Vial or Ampul?* 26 Feb. 2015. Disponível em: <<https://www.ismp.org/resources/epinephrine-anaphylaxis-autoinjector-or-1-mg-vial-or-ampul>>. Acesso em: 06/01/2021.
- LIEBERMAN, P. *et al.* Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Annals of allergy, asthma, and immunology*, McLean, v. 115, n. 5, p. 341-384, Nov. 2015. DOI 10.1016/j.anai.2015.07.019
- LIEBERMAN, P. *et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 126, n. 3, p. 477-480, 2010. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)01004-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)01004-3/fulltext)>. Acesso em: 06/01/2021.
- MARKENSON, D. *et al.* Part 17: first aid: 2010 American Heart Association and American Red Cross Guidelines for First Aid. *Circulation*, Hagerstown, v. 122, n. 18, Suppl. 3, p. S934-946, 2 Nov. 2010. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971150. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971150>>. Acesso em: 27/11/2020.
- MCNEIL, M. M. *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 137, n. 3, p. 868-878, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452420/>>. Acesso em: 30/08/2021.
- MURARO, A. *et al.* Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, [S.l.], v. 69, n. 8, p. 1026-1045, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12437>>. Acesso em: 30/08/2021.

PERGOLA, A.M.; ARAUJO, I.E.M. O leigo e o suporte básico de vida. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 335-342, 2009.

PLÁCIDO, G. M.; GUERREIRO, M. P. (coord.). *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos: uma abordagem prática*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2015. 260 p. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf>. Acesso em: 30/08/2021.

RESUSCITATION COUNCIL UK. *Emergency treatment of anaphylactic reactions – Guidelines for healthcare providers*. Jan. 2008. Disponível em: <<https://www.resus.org.uk/library/additional-guidance/guidance-anaphylaxis/emergency-treatment>>. Acesso em: 21/10/2020.

RXLIST. *Adrenalin*. 2019. Disponível em: <<https://www.rxlist.com/adrenalinside-effects-drug-center.htm#overview>>. Acesso em: 21/10/2020.

SHAKER, M. S. *et al.* Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St. Louis, v. 145, n. 4, p. 1082-1123, Apr. 2020. DOI 10.1016/j.jaci.2020.01.017. Disponível em: <<https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/Anaphylaxis-2020-grade-document.pdf>>. Acesso em: 06/01/2021.

SICHERER, S. H.; SIMONS, F. E. R. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*, [S.l.], v. 139, n. 3, p. e20164006, Mar. 2017. DOI 10.1542/peds.2016-4006. Disponível em: <<https://pediatrics.aappublications.org/content/139/3/e20164006.long>>. Acesso em: 06/01/2021.

SIMONS, F.E. *et al.* 2011. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *The World Allergy Organization journal*, 4(2), 13–37. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318211496c>

SIMONS, F. E. *et al.* 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 12, n. 4, p. 389-399, Aug. 2012. DOI 10.1097/ACI.0b013e328355b7e4

SIMONS, F. E. *et al.* 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *The World Allergy Organization journal*, Philadelphia, v. 8, n. 1, p. 32, Oct. 2015. DOI 10.1186/s40413-015-0080-1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625730/>>. Acesso em: 27/11/2020.

SIMONS, F. E. *et al.* World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *International archives of allergy and immunology*, Basel, v. 162, n. 3, p. 193-204, 2013. DOI 10.1159/000354543. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/354543>>. Acesso em: 27/11/2020.

SIMONS, F. E. R. *et al.* International consensus on (ICON) anaphylaxis. *The World Allergy Organization journal*, Philadelphia, v. 7, n. 1, p. 9, 30 May 2014. DOI 10.1186/1939-4551-7-9. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4038846/>>. Acesso em: 27/11/2020.

SIMONS, K. J.; SIMONS, F. E. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 10, n. 4, p. 354-361, Aug. 2010. DOI 10.1097/ACI.0b013e32833bc670. Acesso em: 27/11/2020.

THE PHARMACY GUILD OF AUSTRALIA. *Guidelines for Conducting Pharmacist Initiated and Administered Vaccination Service within a New South Wales Community Pharmacy Environment*. NSW Branch, 2016. Disponível em: <https://www.guild.org.au/__data/assets/pdf_file/0018/6174/final-guidelines-for-conducting-vaccination-services-within-community-pharmacy-080416.pdf>. Acesso em: 06/01/2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global manual on surveillance of adverse events following immunization*. Geneva: WHO, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf>. Acesso em: 06/01/2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Medication Errors: Technical Series on Safer PrimaryCare*. Geneva: WHO, 2016.

Bibliografia adicional

BC PHARMACY ASSOCIATION. *Supporting Pharmacy Practice Change: Administration of Injections*. Updated August 22, 2013. 2013. Disponível em: <https://silo.tips/queue/bc-pharmacy-association?&queue_id=-1&v=1613069717&u=MTg5LjEyMC43Ny43>. Acesso em: 21/10/2020.

BEIRNE, P. V. *et al.* Needle size for vaccination procedures in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews*, Chichester, v. 8, n. 8, CD010720, Aug. 2018. DOI 10.1002/14651858.CD010720.pub3. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010720.pub3/full>>. Acesso em: 30/08/2021.

BOLETIM DE FARMACOVIGILÂNCIA. Lisboa: INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., v. 14, n. 2, 2010. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/boletim-de-farmacovigilancia/anos-anteriores>. Acesso em: 27/11/2020.

BOLETIM DE FARMACOVIGILÂNCIA. Lisboa: INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., v. 15, n. 2, 2011. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/boletim-de-farmacovigilancia/anos-anteriores>. Acesso em: 27/11/2020.

BOLETIM DE FARMACOVIGILÂNCIA. Lisboa: INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., v. 17, n. 3, 2013. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/boletim-de-farmacovigilancia/anos-anteriores>. Acesso em: 27/11/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos de Intervenção para o SAMU 192 – Serviço de Atendimento Móvel de Urgência*. Suporte Básico de Vida. Brasília, 2016. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_suporte_basico_vida.pdf>. Acesso em: 15/06/2021.

BUSHELL, M. J. A.; BALL, P. A. Managing vaccine-associated anaphylaxis in the pharmacy. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, v. 45, p. 24-30, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jppr.1053>>. Acesso em: 06/01/2021.

CAMPBELL, R. L.; KELSO, J. M. *Anaphylaxis: Emergency treatment*. 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergencytreatment>>. Acesso em: 06/01/2021.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). *Guia de prática clínica: sinais e sintomas não específicos: febre*. Brasília: CFF, 2018. 122 p. (Guias de prática clínica para farmacêuticos, 3). Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/Profar-vol3-Febre_TELA_pgdupla%20-%20final.pdf>. Acesso em: 15/06/2021.

COOK, I. F. Best vaccination practice and medically attended injection site events following deltoid intramuscular injection. *Human vaccines & immunotherapeutics*, Philadelphia, v. 11, n. 5, p. 1184-1191, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514326/>>. Acesso em: 06/01/2021.

DAS, R. R.; PANIGRAHI, I.; NAIK, S. S. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PloS one*, San Francisco, v. 9, n. 9, p. e106629, Sep. 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0106629. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180516/>>. Acesso em: 21/10/2020.

EDEN, L. M.; LIND, M. G.; LUTHY, K. E. Best Practice for Treatment of Vaccination Side-effects with Antipyretic and Analgesic Medications. Brigham Young University. *All Student Publications*, [S.l.], v. 195, 2017. Disponível em: <<https://scholarsarchive.byu.edu/studentpub/195>>. Acesso em: 30/08/2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Medicines Under Additional Monitoring*. 25 April 2013. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/medicines-under-additional-monitoring_en.pdf>. Acesso em: 06/01/2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *What does the black triangle mean*. [201-?]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean_en.pdf>. Acesso em: 06/01/2021.

GAIESKI, D. F.; MIKKELSEN, M. E. *Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults*. 2021. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/definition-classification-etiology-and-pathophysiology-of-shock-in-adults>>. Acesso em: 30/08/2021.

GRISSINGER, M. Epinephrine for Anaphylaxis: Autoinjector or 1-mg Vial or Ampoule?. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, Yardley, v. 42, n. 12, p. 724-725, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5720482/>>. Acesso em: 21/10/2020.

IMMUNISATION procedures. In: SALISBURY, D.; RAMSAY, M.; NOAKES, K. (eds.). *Immunisation against infectious disease*. London: Public Health England, 2017.p. 25-34. Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147832/Green-Bookupdated-140313.pdf>. Acesso em: 27/11/2020.

KEMP, S. F. *et al.* Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*, Copenhagen, v. 63, p. 1061-1070, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691308/>>. Acesso em: 06/01/2021.

KROGER, A. T. *et al.* General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Atlanta, v. 60, n. RR02, p. 1-60, 28 Jan. 2011. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>>. Acesso em: 30/08/2021.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Anaphylaxis: assessment and referral after emergency treatment*. 2011. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg134>>. Acesso em: 30/08/2021.

NICOLL, L. H.; HESBY, A. Intramuscular injection: An Integrative research review and guideline for evidence-based practice. *Applied nursing research: ANR*, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 149-162, 2002. DOI 10.1053/apnr.2002.34142.

PHARMACEUTICAL SOCIETY OF IRELAND. *Guidance on the Provision of Vaccination Services by Pharmacists in Retail Pharmacy Businesses*. Version 6. April 2019. Disponível em: <https://www.thepsi.ie/Libraries/Folder_Pharmacy_Practice_Guidance/PPGF_02_8_Guidance_on_the_Provision_of_Vaccination_Services_by_Pharmacists_in_a_Retail_Pharmacy_Businesses.sflb.ashx>. Acesso em: 30/08/2021.

PUMPHREY, R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 4, n. 4, p. 285-290, Aug. 2004. DOI 10.1097/01.all.0000136762.89313.0b.

RODGER, M. A.; KING, L. Drawing up and administering intramuscular injections: a review of the literature. *Journal of advanced nursing*, Oxford, v. 31, n. 3, p. 574-82, 2000.

ROY-BYRNE, P. P. *Panic disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis*. 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/panic-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinicalmanifestations-course-assessment-and-diagnosis>>. Acesso em: 06/01/2021.

SICHERER, S. H. *et al.* Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*, Springfield, v. 119, n. 3, p. 638-646, Mar. 2007. DOI 10.1542/peds.2006-3689. Disponível em: <<https://pediatrics.aappublications.org/content/119/3/638.long>>. Acesso em: 06/01/2021.

SIMONS, F. E. Anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St Louis, v. 125, p. S161-181, 2010. DOI 10.1016/j.jaci.2009.12.981. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(09\)02854-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(09)02854-1/fulltext)>. Acesso em: 27/11/2020.

SIMONS, F. E. *et al.* Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St Louis, v. 101, p. 33-37, 1998. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(98\)70190-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(98)70190-3/fulltext)>. Acesso em: 27/11/2020.

SIMONS, F. E. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St Louis, v. 113, n. 5, p. 837-844, 2004.

SIMONS, F. E.; GU, X.; SIMONS, K. J. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *The Journal of allergy and clinical immunology*, St Louis, v. 108, p. 871-873, 2001.

SIMONS, F. E. R.; CAMARGO, C. A. Anaphylaxis: Rapid recognition and treatment. *In*: BASOW, D. S. (ed.). *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate, 2009.

TURNER, P. J. *et al.* Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *The journal of allergy and clinical immunology. In Practice*, New York, v. 8, n. 4, p. 1169-1176, 2020. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819309675>>. Acesso em: 21/10/2020.

VACCINE safety and the management of adverse events following immunisation (August 2012). *In*: SALISBURY, D.; RAMSAY, M.; NOAKES, K. (eds.). *Immunisation against infectious disease*. London: The Stationery Office, 2006. p. 55-64. Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147832/Green-Book-updated-140313.pdf>. Acesso em: 30/08/2021.

VALENTE, M.; CATARINO, R. *SBV: Suporte Básico de Vida*. Lisboa: Instituto Nacional de Emergência Médica, 2012. Disponível em: <<https://www.inem.pt/wp-content/uploads/2017/06/Suporte-B%C3%A1sico-de-Vida.pdf>>. Acesso em: 21/10/2020.

CAPÍTULO 8

ASPECTOS LEGAIS DO SERVIÇO DE VACINAÇÃO

Beatriz Pinto Coelho Lott
Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Renata Aline de Andrade
Walter da Silva Jorge João

8.1 IMPLANTAÇÃO DO SERVIÇO DE VACINAÇÃO

Tradicionalmente, na história da imunização no Brasil, muitos farmacêuticos estiveram envolvidos em pesquisa, produção, seleção, planejamento, distribuição e demais etapas do ciclo logístico de imunobiológicos. Eles atuaram também na vigilância de saúde e no Programa Nacional de Imunizações (PNI). Recentemente, o farmacêutico passou a ter a oportunidade de prestar o serviço de vacinação e contribuir para o aumento de sua cobertura no país. Essa mudança ocorreu em sinergia com o que se observa em, por exemplo, Estados Unidos, Canadá, Austrália, Suíça, Suécia, Reino Unido e Portugal (INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION, 2020; AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION, 2017; THE PHARMACY GUILD OF AUSTRALIA, 2016).

Na tentativa de contribuir para ampliar a função de farmacêuticos nessa relevante atividade, a Federação Farmacêutica Internacional (FIP – *International Pharmaceutical Federation*) tem propiciado discussões do tema em reuniões e divulgado documentos, como o *Give it a shot: Expanding immunisation coverage through pharmacists* (INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION, 2020). O trabalho teve como propósito apresentar as melhores práticas e aumentar a consciência de farmacêuticos e gerentes de saúde sobre as oportunidades que existem de aproveitar a competência desses profissionais para a prevenção de doenças infectocontagiosas.

A prestação do serviço de vacinação e aplicação de produtos injetáveis por farmacêuticos, em farmácias públicas e privadas, contribuiu para a consolidação da prática clínica e fortaleceu o modelo de farmácia como estabelecimento de saúde. O Conselho Federal de Farmácia (CFF) tem regulado e também estimulado a implantação de outros serviços clínicos destinados a pacientes, famílias e comunidade. Veja as Resoluções/CFF nº 585/2013 e nº 586/2013 (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013b, 2013c).

Os serviços e procedimentos farmacêuticos estimulados pelo CFF encontram-se disponíveis em (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016)

https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf

Apesar de a Lei nº 5.991 permitir a aplicação de produtos injetáveis por farmacêuticos desde 1973 (BRASIL, 1973), somente em 2014, com a Lei nº 13.021 (BRASIL, 2014a), a possibilidade da prestação de serviço de vacinação em farmácias, públicas e privadas, tornou-se possível. No texto é considerado que “poderão as farmácias de qualquer natureza dispor, para atendimento imediato à população, de medicamentos, vacinas e soros que atendam o perfil epidemiológico de sua região demográfica”. Sendo o farmacêutico o responsável técnico pela farmácia, passou a ser também responsável pelo serviço de vacinação nos estabelecimentos.

Segundo o art. 3º da Lei nº 13.021 (BRASIL, 2014a),

“farmácia é uma unidade de prestação de serviços destinada a prestar assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sanitária individual e coletiva, na qual se processe a manipulação e/ou dispensação de medicamentos magistrais, officinais, farmacopeicos ou industrializados, cosméticos, insumos farmacêuticos, produtos farmacêuticos e correlatos”.

De acordo com o art. 2º dessa mesma lei,

“assistência farmacêutica compreende um “conjunto de ações e de serviços que visem a assegurar a assistência terapêutica integral e a promoção, a proteção e a recuperação da saúde nos estabelecimentos públicos e privados que desempenhem atividades farmacêuticas, tendo o medicamento como insumo essencial e visando ao seu acesso e ao seu uso racional”.

Todo farmacêutico que aplicar vacinas precisa conhecer normas sanitárias e profissionais federais e legislações estaduais e municipais, quando existentes. Elas apresentam diretrizes para que o serviço de vacinação seja oferecido conforme padrões técnicos, legais e de estrutura adequados. É importante conhecer o percurso de luta de lideranças que tornaram exequível a oportunidade de prestar esse serviço indispensável à população brasileira.

Além de todo o movimento político que resultou na aprovação da Lei nº 13.021/2014, frise-se o trabalho político e técnico junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a fim de que nova legislação sanitária fosse elaborada para regular a prestação de serviço de vacinação. Essa ação culminou com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 197/2017 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Para apoiar a atuação do farmacêutico nessa área, também foi necessária a regulação por parte do CFF (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2017). Desse modo, foi instituído um grupo de trabalho para definir os requisitos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018a) por meio dos quais o farmacêutico atuasse como vacinador, o que resultou na aprovação da Resolução/CFF nº 654/2018 (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b), elaborada com base em padrões internacionais, normas sanitárias e exigências previstas nos manuais do PNI.

O Quadro 1 resume a história de desenvolvimento de normas da prestação do serviço de vacinação por farmacêuticos no Brasil, e apresenta alguns documentos que foram marcos no processo que resultou na autorização para a prestação desse serviço, desde que fossem cumpridas as exigências para a garantia de segurança e qualidade. É importante que seja debatida a Declaração sobre Atenção Primária à Saúde de Astana (2018), sucedânea da Declaração de Alma-Ata (1978) (REDE INTERNACIONAL DE EDUCAÇÃO DE TÉCNICOS DE SAÚDE, 2018), que reforça: “A atenção primária de saúde oferecerá ampla variedade de serviços e cuidados, em particular, entre outros, vacinas [...]”.

Quadro 8-1. HISTÓRICO DE DESENVOLVIMENTO DE NORMAS QUE VIABILIZARAM A PRESTAÇÃO DO SERVIÇO DE VACINAÇÃO POR FARMACÊUTICOS, NO BRASIL.

Ano	Ocorrência/regulação/documento orientador
1973	Lei nº 5991 – autoriza a administração de medicamentos injetáveis nas farmácias (BRASIL, 1973).
2000	Portaria Conjunta Anvisa/Funasa nº 1 – somente o médico era o responsável técnico por estabelecimento que aplicasse vacinas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2000).
2009	RDC/Anvisa nº 44 – autoriza a administração de medicamentos nas farmácias no contexto de acompanhamento farmacoterapêutico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009a).
2010	“Carta de Itapema” – manifesto encaminhado por um grupo de farmacêuticos solicitando ao CFF a regulação da sua atuação no serviço de vacinação, bem como a intercessão junto à Anvisa para a normatização da aplicação de vacinas em farmácias.
2011	Diretrizes de Boas Práticas Farmacêuticas da FIP/OMS – a administração de medicamentos, vacinas e outros medicamentos injetáveis é apresentada como uma das importantes funções de farmacêuticos no sistema de saúde (INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION, 2011).
2013	Resolução/CFF nº 574 – regula a dispensação e a aplicação de vacinas por farmacêuticos em farmácias (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013a).
2013	Resolução/CFF nº 585 – regula as atribuições clínicas do farmacêutico (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013b).
2014	Lei nº 13021 – as farmácias passaram a poder dispor de vacinas e soros para comercialização. Porém, o farmacêutico, por força da Portaria Conjunta Anvisa/Funasa nº 1/2000, ainda não podia ser o responsável técnico pelo estabelecimento que aplicasse vacinas (BRASIL, 2014a; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2000).
2014 a 2020	Legislações regulando a aplicação de vacinas por farmacêuticos em farmácias de alguns estados e municípios: <ul style="list-style-type: none"> • Lei nº 16.473/2014 (Estado de Santa Catarina). Disponível em: https://leisestaduais.com.br/sc/lei-ordinaria-n-16473-2014-santa-catarina-dispoe-sobre-a-prestacao-de-servicos-farmacuticos-pelas-farmacias-e-drogarias-e-adota-outras-providencias • Nota Técnica nº 03/2016 (Centro de Vigilância Sanitária do Estado do Paraná). Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/Abril%202016/nota_t%c3%a9cnica_03_de_2016.pdf • Portaria SES nº 445/2017 (Estado do Rio Grande do Sul). Disponível em: https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20171048/09114834-445-cevs.pdf

continua na próxima página >

Ano	Ocorrência/regulação/documento orientador
	<ul style="list-style-type: none"> • Lei nº 4527/2017 (Estado do Amazonas). Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=353388> • Lei nº 5884/2016 (Município de Sumaré, Estado de São Paulo). Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/images/arquivos/sumare2.pdf> • Lei Complementar nº 381/2016 (Município de Piracicaba, Estado de São Paulo). Disponível em: <http://siave.camarapiracicaba.sp.gov.br/arquivo?Id=319010> • Instrução Normativa nº 25/2020 (Secretaria de Vigilância Sanitária/Secretaria de Estado de Saúde/DF, publicada no Diário Oficial do Distrito Federal, em 18 de setembro de 2020).
2017	RDC nº 197/Anvisa – regula os requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de vacinação para uso humano. Os farmacêuticos passaram a ter autorização para aplicarem vacinas e serem responsáveis técnicos por esses serviços (públicos, privados, filantrópicos, civis ou militares) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).
2017	Nota Técnica GRECS-GGTES/Anvisa nº 01-2018 – esclarece dúvidas referentes à RDC/Anvisa nº 197 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).
2018	Resolução nº 654/CFR – regulação a respeito de exigências para a prestação de serviço de vacinação por farmacêutico (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b).
2018	Declaração de Astana sobre Cuidados de Saúde Primários/OMS – enfatiza a função decisiva de cuidados primários em todo o mundo e reorienta os esforços para garantir que todos, em qualquer lugar, possam desfrutar do mais alto padrão de saúde possível. Isto inclui dar prioridade à prevenção por meio de políticas de saúde, a fim de reduzir a carga global de doenças e tornar os sistemas de saúde mais eficientes e sustentáveis. As vacinas são indispensáveis à prevenção (REDE INTERNACIONAL DE EDUCAÇÃO DE TÉCNICOS DE SAÚDE, 2018).
2020	Portaria nº 601/Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – incluiu na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS o código 01.02.03.001-4, referente à “aplicação de vacinas” e o vincula também à Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) do farmacêutico. Porém, não se identificou a disponibilidade deste código no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP). Nesse sistema, o código 03.01.05.011-2, referente ao procedimento administração de imunoderivados (oral e/ou parenteral), aparece vinculado à CBO do farmacêutico (BRASIL, 2020a).
2020	Portaria nº 1.645/GM/MS – o registro de dados de aplicação de vacinas e outros imunobiológicos nas Unidades de Atenção Primária à Saúde, por meio do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), foi encerrado em 31 de julho de 2020 (BRASIL, 2020b).
2020	RDC nº 430/Anvisa – regula as boas práticas de distribuição, armazenagem e transporte de medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020).

Fonte: autoria própria.

O CFF tem realizado, nos últimos anos, cursos e debates sobre a prestação de serviço de vacinação por farmacêuticos. Em 2019, representantes dessa entidade participaram de várias audiências públicas e reuniões técnicas do “Grupo de Trabalho da Imunização – PDPs – Perspectivas a curto, médio e longo prazo”, promovidas pela Comissão de Seguridade Social e Família, da Câmara dos Deputados. Foram debatidas opções de aquisições e abastecimento de vacinas e superação de obstáculos para aumentar a cobertura. Além da elaboração de documento, que subsidiou o relatório do deputado Pedro Westphalen, responsável pela condução da pauta, representantes do CFF participaram ativamente de reuniões e tiveram a oportunidade de apresentar a função do farmacêutico na prestação do serviço de vacinação e a importância dessa força de trabalho na busca de soluções para o enfrentamento de problemas nos serviços de saúde.

Matéria jornalística que registra a participação do CFF em reunião técnica do “GT da Imunização – PDPs – Perspectivas a curto, médio e longo prazo”, em 10/10/2019, na Comissão de Seguridade Social e Família da Câmara dos Deputados (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2019):

<<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=5500>>

Em 2019, levantamento feito pelo CFF, sobre os serviços pioneiros no país, revelou a existência de 12 clínicas de vacinas de propriedade de farmacêuticos e a implantação de serviço de vacinação em 90 farmácias. Entre os dados identificados, observou-se que, nos três meses iniciais de 2019, as redes de farmácia associadas à Associação Brasileira das Redes de Farmácias e Drogarias (Abrafarma) administraram 18.218 doses (200 doses/dia). Essas farmácias utilizam um sistema de computação para o registro de todos os atendimentos. Identificou-se que as principais vacinas aplicadas por farmacêuticos foram contra influenza (57,75%) e a antimeningocócica B (24,04%). O sistema registrou ainda que os farmacêuticos não vacinaram 290 pessoas no período avaliado, porque identificaram, durante a anamnese (coleta de dados do paciente), a existência de alguma contraindicação, o que impedia o procedimento.

O ano de 2020 foi um marco para os farmacêuticos de farmácias privadas, ao apoiarem o poder público na campanha nacional contra a influenza, durante o enfrentamento à pandemia da Covid-19. Em Porto Alegre (RS), do total de 719.573 doses, 155.056 foram ministradas por farmacêuticos em farmácias privadas, ou seja, 22% do total. Observa-se também crescente ampliação na prestação de serviço de vacinação em laboratórios de análises clínicas no país.

Matérias jornalísticas que registram o pioneirismo de farmacêuticos dos estados do Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro e Mato Grosso do Sul.

<<http://covid19.cff.org.br/vacinacao-da-gripe-em-farmacias-amplia-imunizacao/>>

<<http://covid19.cff.org.br/farmacias-tornam-se-ponto-de-apoio-da-vacinacao-contragripe/>>

<<https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2020/04/16/sp-comeca-2a-fase-da-campanha-contragripe-com-foco-em-portares-de-doencas-cronicas-motoristas-e-detentos-veja-farmacias-que-vacinam.ghtml>>

<<https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,farmacias-e-drogarias-privadas-passam-a-oferecer-a-vacina-contragripe-comum,70003270957>>

Entre as vantagens para a prestação desse serviço em farmácias, estão a maior facilidade de acesso, com horários mais variados e estendidos (dias de semana ou fins de semana), a maior proximidade da residência dos pacientes, a não obrigatoriedade de agendamento prévio e a brevidade na espera. Além disso, o lugar cumpre normas sanitárias e conta com a presença de profissional da saúde de grau superior, apto para atendimento durante todo o tempo de funcionamento. Os pacientes podem receber orientações e esclarecer dúvidas sobre a vacina recebida, as possíveis reações adversas e a importância de se administrar doses subsequentes. O contato próximo e regular entre os pacientes e as farmácias é uma grande oportunidade para que os serviços de vacinação sejam incentivados nestes estabelecimentos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2004; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2013; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

A experiência prévia de farmacêuticos na aplicação de outros produtos injetáveis (anticoncepcionais, vitaminas, anti-inflamatórios, hormônios, anticoagulantes, insulina, entre outros) influiu na expansão dos serviços de vacinação por farmacêuticos.

Existem no país 232.094 farmacêuticos, 89.175 farmácias privadas e 10.748 farmácias públicas, além de 9.628 laboratórios de análises clínicas sob responsabilidade técnica destes, em diferentes cidades, desde as grandes capitais até pequenos vilarejos.

Fonte: base de dados do Conselho Federal de Farmácia (julho 2019).

A RDC/Anvisa nº 197/2017 também propiciou autonomia aos profissionais para decidirem sobre a aplicação de todas as vacinas constantes no Calendário Nacional de Vacinação do SUS. As vacinas não constantes no documento somente poderão ser administradas por receita médica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017). A autonomia técnica do farmacêutico que esteja apto a prestar o serviço de vacinação é regulada pela Resolução/CFF nº 654/2018 e sua execução dependerá da prática e do aprimoramento técnico contínuo (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b).

Autonomia é sinônimo de autogoverno, liberdade, independência.

Embora a eficácia de vacinas esteja bem documentada, existem barreiras à imunização que interferem no desenvolvimento de estratégias para o aumento da cobertura vacinal. A desinformação sobre as vacinas, a falta de compreensão acerca de seus importantes benefícios, os medos e as crenças são alguns desses obstáculos. Os farmacêuticos, por meio da educação em saúde, podem fornecer informações com base em evidências e ajudar a ampliar a consciência sanitária da população para a superação desses problemas (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016). Instituições como o Ministério da Saúde e a Sociedade Brasileira de Imunização (SBIIm) disponibilizam, em suas páginas eletrônicas, conteúdos técnicos com renovação frequente, além de apresentarem modelos de folderes e cartazes.

Nas páginas eletrônicas do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Imunização (SBIIm) podem ser encontrados conteúdos técnicos e modelos de prospectos que poderão ser utilizados no processo de educação em saúde.

<<http://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/>>

<<https://sbim.org.br/>>

Os profissionais identificam demandas de vacinas, incluindo as de pacientes em situações clínicas que requerem a aplicação de diretrizes específicas, como para os portadores de diabetes, de HIV, os submetidos a transplantes ou a outros tipos de imunossupressão, e contribuem para a adesão completa ao esquema de vacinas. De outro lado, eles também precisam enfrentar desafios, como a reorganização de seus processos de trabalho, o aumento da consciência da população e de outros profissionais da saúde quanto a suas funções na imunização.

A autorização para administrar vacinas também vem acompanhada da responsabilidade de fazer um acompanhamento adequado, particularmente em relação a eventos adversos. Como já observado nos capítulos anteriores, os farmacêuticos devem ter conhecimento dos riscos de eventos adversos e possíveis danos, de sua incidência e das condutas adequadas, caso ocorram.

8.2 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS PARA A IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇO DE VACINAÇÃO

Para criar serviços de vacinação seguros, acessáveis, sustentáveis e eficientes, deve-se fazer um planejamento estratégico e definir um modelo de negócios. No cenário em que a farmácia se encontra, deverão ser avaliadas as oportunidades e as ameaças deste empreendimento. Verificar também outras questões: qual o público mais frequente na farmácia? Que importância o paciente dá à imunização? Qual o perfil sociodemográfico das pessoas? Este público está com o calendário de vacinas em dia? Que tipos de vacina deverão ser fornecidos pela farmácia? De quais fornecedores? Qual valor será cobrado para estabelecimentos privados?

Além de identificar o contexto em que o estabelecimento se encontra, deve-se avaliar suas forças e fraquezas. A farmácia possui estrutura e pessoal apto para executar a prestação do serviço? O local já é reconhecido pela população como um estabelecimento de saúde? As limitações também deverão ser identificadas, para serem superadas.

Os equipamentos, as vacinas e os insumos necessários para a administração devem estar prontamente disponíveis, assim como os recipientes adequados ao descarte correto dos resíduos, gerados durante a prestação do serviço, bem como a preparação para o manejo de ocorrência de anafilaxia. Informações sobre políticas de saúde e sobre procedimentos devem ser atualizadas e estar disponíveis na farmácia para consulta de profissionais e agentes de fiscalização sanitária. Deve ainda ser considerado um plano de divulgação da prestação do serviço na farmácia. Materiais educativos e peças publicitárias para difusão nas redes sociais da farmácia poderão informar aos pacientes a importância da vacinação. As normas sanitárias e profissionais devem ser estudadas, pois nortearão o processo de execução do serviço.

A RDC/Anvisa nº 197/2017 se aplica a todos os estabelecimentos que oferecem o serviço de vacinação e não somente à farmácia. Para facilitar o entendimento dessa norma, recomenda-se o exame da Nota Técnica GRECS/GGTES nº 1, de 19 de fevereiro de 2018, da Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017, 2018). Ela esclarece diversos pontos, como a definição de qual profissional pode prestar o serviço de vacinação e a necessidade de sua atuação no estabelecimento.

É indispensável conhecer também legislações locais, geralmente municipais, que têm diretrizes para a licença de novos serviços de vacinação. Nem todos os municípios contam com este tipo de regulamentação, mas é preciso fazer esta pesquisa. O serviço de vigilância sanitária municipal poderá dar informações de diretrizes locais, bem como iniciar o processo para a obtenção da licença de funcionamento do serviço. Algumas legislações municipais e estaduais identificadas até o lançamento deste livro encontram-se no Quadro 1.

Conforme a RDC/Anvisa nº 197/2017 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017), o estabelecimento deverá ter licença sanitária específica para o serviço de vacinação, emitida pela vigilância sanitária do município, depois de certificado que a farmácia cumpre as exigências definidas nas legislações vigentes. A comprovação de seu cumprimento é feita por fiscalização sob presença (visita de fiscal da vigilância sanitária no estabelecimento). Além de estrutura física, outros aspectos serão exigidos para que a licença seja emitida:

- procedimentos Operacionais Padrão (POPs) relacionados a todos os processos para a prestação do serviço de vacinação;
- registro do estabelecimento no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Esse procedimento é necessário para que a farmácia tenha acesso aos sistemas oficiais de registro de doses administradas e notificação de eventos adversos pós-vacinas e de erros de imunização;
- plano de contingência para a manutenção da temperatura de armazenagem, em casos de falha no fornecimento normal de energia ou do equipamento;
- responsável técnico e um substituto;
- atendimento às demais exigências da RDC/Anvisa nº 197/2017.

A farmácia deverá ter um farmacêutico apto para a prestação do serviço de vacinação, conforme dita a Resolução/CFF nº 654/2018. Sua presença é obrigatória durante todo o período de funcionamento (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b).

Além das providências necessárias para a emissão da licença sanitária, a farmácia deve dispor dos seguintes documentos:

- Alvará sanitário (geralmente emitido pelo município) e Certificado de Autorização de Funcionamento (AFE, emitido pela Anvisa) que ateste o serviço prestado;
- Documentos que comprovem a origem das vacinas utilizadas;
- Certidão de Regularidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia (CRF), para prestar o serviço de vacinação.

Outras exigências das normas vigentes:

1. fazer treinamento regular de todos os profissionais envolvidos no serviço de vacinação e manter o registro dos treinamentos;
2. registrar as informações referentes às vacinas aplicadas no cartão de vacinas do paciente e no sistema de informação definido pelo Ministério da Saúde;
3. fornecer ao paciente a declaração do serviço prestado (Declaração de Serviços Farmacêuticos), exigida pela RDC/Anvisa nº 44/2009 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019a) ou outra que venha a substituí-la;
4. dispor de prontuário do paciente para o registro de dados coletados na prestação do serviço;
5. notificar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinas (EAPV) e de erros de imunização nos sistemas determinados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b);
6. investigar incidentes e falhas em processos que podem levar à ocorrência de erros de imunização;
7. garantir a conservação e o transporte adequados de vacinas, segundo a publicação mais recente do Manual de Rede de Frio do PNI e da RDC/Anvisa nº 430/2020 ou outra que venha a substituí-la (BRASIL, 2017b; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020);
8. dispor de Plano de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) atualizado, que considere os resíduos gerados pelo serviço de vacinação e que tenha sido elaborado em conformidade com as legislações específicas sobre o tema;
9. adotar o Código Nacional de Atividade Econômica (CNAE) referente ao serviço de vacinação, juntamente ao CNPJ da empresa.

A Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE), é um padrão de códigos de atividades econômicas e critérios de enquadramento usados pelos órgãos da administração tributária do país.

8.3 ESTRUTURA MÍNIMA PARA O SERVIÇO DE VACINAÇÃO

A estrutura mínima necessária para que uma farmácia execute o serviço de vacinação é a mesma exigida para qualquer estabelecimento que preste esse serviço, sejam eles “públicos, privados, filantrópicos, civis ou militares”. As instalações físicas devem estar de acordo com as determinações da RDC/Anvisa nº 50/2002 e da RDC/Anvisa nº 197/2017, ou outras que venham a substituí-las (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2002, 2017).

Os termos “sala de imunização” da RDC/Anvisa nº 50/2002 e “sala de vacinação” da RDC/Anvisa nº 197/2017 são sinônimos, segundo esclarecimento da Nota Técnica nº 1, de 2018, da Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2002, 2017, 2018).

De acordo com a RDC/Anvisa nº 50/2002, uma “sala de imunização” deve ter no mínimo 6 metros quadrados e ter ponto de água disponível. Além disso, o estabelecimento deve dispor de área de recepção, separada da sala de vacinas, dimensionada de acordo com a demanda. Importante salientar que “área” não corresponde a “sala” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2002).

Segundo a RDC/Anvisa nº 50/2002, “área” corresponde a um “ambiente aberto, sem paredes em uma ou mais de uma das faces”, enquanto “sala” se refere a um “ambiente envolto por paredes em todo o seu perímetro e uma porta” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2002).

A Nota Técnica nº 1, de 2018, da Anvisa, esclarece que as atividades relativas a vacinas e serviços farmacêuticos podem ser realizadas no mesmo ambiente, desde que observadas, cumulativamente, as exigências sanitárias para cada atividade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

A presença de sanitário no estabelecimento de saúde é outra exigência da RDC/Anvisa nº 197/2017. Porém, a nota técnica citada considera que farmácias situadas em galerias de *shoppings* podem compartilhar áreas comuns destinadas a sanitários (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Segundo a Lei nº 13.021/2014, a farmácia deve dispor de equipamentos necessários à conservação adequada de imunobiológicos (Art. 3º) e contar com equipamentos e acessórios que satisfaçam às exigências técnicas estabelecidas pela vigilância sanitária (Art. 6º) (BRASIL, 2014a).

A RDC/Anvisa nº 430/2020 considera medicamento termolábil aquele cuja especificação de temperatura máxima seja igual ou inferior a 8°C (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020).

Assim, outros aspectos de estrutura que devem constar em sala de vacinas compreendem:

- lugar de armazenagem de materiais utilizados na administração de vacinas, que deve ser reservado, limpo e organizado;
- lavatório para a higiene das mãos;
- bancada para dispor adequadamente os materiais a serem utilizados na preparação segura das doses;
- mesa e cadeira para o conforto e a acomodação do paciente e do profissional durante o atendimento;
- maca para oferecer mais conforto e segurança na aplicação de vacinas e para o atendimento de possíveis ocorrências de eventos adversos, como síncope vasovagal e anafilaxia (PEAVY; METCALFE, 2008; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2015; JARES *et al.*, 2015; CAMPBELL; KELSO, 2020). Idealmente, pacientes devem estar sentados ou deitados para tomar injeção, o que previne traumatismos ou outros ferimentos quando há, por exemplo, uma síncope;
- recipientes para descarte de materiais perfurocortantes e de resíduos biológicos devem ser compatíveis com as exigências das legislações de gerenciamento dos resíduos nos serviços de saúde e adequadas aos tipos de resíduos gerados no estabelecimento;
- caixa térmica de fácil higiene: necessária para dispor as vacinas quando precisam ser mantidas fora do equipamento de refrigeração, como por exemplo, durante a manutenção e limpeza;
- equipamento de refrigeração exclusivo para a guarda e conservação de vacinas, com termômetro de momento para o registro de temperaturas máxima e mínima, que garanta o acompanhamento constante da temperatura em que as vacinas são mantidas. Não é permitido guardar outros tipos de medicamentos nesse equipamento e é obrigatório que tenha registro na Anvisa, como “produto para a saúde”;
- termômetro de momento, com máxima e mínima, com cabos extensores para controlar a temperatura no interior das caixas térmicas.

A temperatura ideal para conservar a maioria das vacinas é entre 2°C e 8°C.

O estabelecimento que executa o serviço de vacinação deve afixar, em lugar à vista do paciente, o Calendário Nacional de Vacinação do Ministério da Saúde, com a indicação das vacinas recomendadas, de modo a permitir ao paciente a identificação de quais vacinas estão disponíveis, gratuitamente, pelo sistema público de saúde.

Apesar de a Nota Técnica nº 1 de 2018, da Anvisa, não obrigar a instalação de sistema de climatização, é importante considerar a legislação local a respeito. Manter a temperatura controlada na sala permitirá um melhor desempenho do equipamento de refrigeração e conforto ao paciente e ao profissional na prestação do serviço (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

Outros recursos que também podem ser utilizados:

- computador com sistema para o registro de dados coletados no atendimento. Existem programas disponíveis no mercado que auxiliam o profissional da saúde, não apenas no registro de dados, mas também na seleção do procedimento mais adequado, contribuindo, assim, para o aumento da segurança no processo, a diminuição dos erros de imunização e a redução do tempo no atendimento;
- brinquedos para a distração de crianças, enquanto aguardam atendimento;
- manuais e livros de conteúdo técnico para consultas;
- óculos de realidade virtual adotados em alguns serviços para distrair crianças no momento de administração de medicamentos;
- aparelhos para oferecer alívio da dor nas vacinas injetáveis, que funcionam por meio de vibração, estímulos táteis e/ou baixas temperaturas.

8.4 SERVIÇO DE VACINAÇÃO POR FARMACÊUTICOS E FORMAÇÃO NECESSÁRIA

Segundo a RDC/Anvisa nº 197/2017, o estabelecimento deve contar com profissional legalmente *habilitado* para desenvolver as atividades do serviço de vacinação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017). De acordo com a Resolução/CFF nº 654/2018, “é obrigatória, durante todo o período de funcionamento do estabelecimento que oferece o serviço de vacinação, a presença de farmacêutico apto a prestar o referido serviço na forma da lei” (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b).

A Resolução/CFF nº 654/2018 utiliza o termo “apto” no lugar de “habilitado” para facilitar a interpretação, uma vez que, no passado, “habilitado” era o farmacêutico graduado na área de análises clínicas ou na de indústria (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b).

Na Nota técnica nº 01, de 2018, a Anvisa esclarece que a “habilitação é dada pelos conselhos profissionais ou por lei” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018). A Resolução/CFF nº 654/2018 definiu os requisitos para a prestação do serviço de vacinação pelo farmacêutico. Ele pode, ainda, assumir a responsabilidade técnica em qualquer estabelecimento de saúde que esteja licenciado para oferecer esse serviço (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b).

Para tanto, o farmacêutico deve ser aprovado em curso de formação complementar que atenda aos referenciais mínimos estabelecidos no Anexo da Resolução/CFF nº 654/2018 (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b). O curso deverá ser credenciado pelo Conselho Federal de Farmácia ou ministrado por Instituição de Ensino Superior reconhecida pelo Ministério da Educação ou, ainda, ofertado pelo PNI. Recomenda-se que o profissional faça curso de Suporte Básico de Vida (SBV) e se mantenha atualizado sobre o tema e as mudanças no PNI (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b). O Ministério da Saúde disponibiliza protocolos sobre suporte básico de vida (BRASIL, 2016).

A RDC/Anvisa nº 197/2017 instituiu a necessidade de treinamento periódico, nos seguintes temas: conceitos básicos acerca de vacinas; conservação e transporte de vacinas; preparação e segurança na administração; gerenciamento de resíduos; registros relacionados a vacinas; investigação e notificação de eventos adversos pós-vacinas; conhecimento do calendário do PNI; procedimentos a serem aplicados em caso de intercorrências (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Conforme dita a Resolução/CFF nº 654/2018, o farmacêutico também poderá ser considerado apto a atuar como vacinador se comprovar, aos conselhos regionais de Farmácia, experiência na área de, no mínimo, doze meses (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b).

Várias entidades no país têm promovido cursos para estimular a prestação de serviço de vacinação por farmacêuticos. Todos esses cursos devem ser credenciados pelo Conselho Federal de Farmácia e cumprir os requisitos definidos na Resolução/CFF nº 654/2018 (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2018b). O farmacêutico deve apresentar, no CRF, os documentos comprobatórios de aprovação em curso especializado. A declaração emitida pelo CRF da sua jurisdição, atestando aptidão para o exercício dessa prática, deverá ser afixada no lugar de prestação do serviço de vacinação.

Farmacêuticos podem colaborar com a formação dos demais membros da equipe de saúde.

Cabe ainda frisar as principais competências necessárias à prestação do serviço:

- conhecer e saber interpretar os calendários de vacinas;
- identificar as necessidades dos pacientes quanto à imunização, segundo as recomendações do PNI e de sociedades científicas;
- acolher o paciente, observando a demanda em relação ao estado vacinal;
- fazer a anamnese para identificar necessidades e problemas de saúde, bem como situações especiais, precauções e contraindicações para a aplicação de vacinas;
- analisar a prescrição médica para as vacinas não abrangidas em calendário do SUS;
- definir a conduta a ser adotada, podendo, inclusive, não incluir a recomendação de vacinas, e fazer a seleção do esquema de administração e de insumos necessários;
- preparar a dose, administrar a vacina e descartar os resíduos;
- orientar os pacientes e seus acompanhantes sobre os cuidados e as precauções relativos à vacinação, incluindo possíveis eventos adversos pós-vacinas mais frequentes;
- encaminhar o paciente a outro profissional ou serviço de saúde, caso necessário;
- acompanhar o paciente e, se necessário, resolver prováveis problemas relacionados à imunização. Segundo a RDC/Anvisa nº 197/2017, “o serviço deve garantir atendimento imediato às possíveis intercorrências” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017);
- documentar o atendimento no prontuário, no cartão de vacinas do paciente, na declaração do serviço prestado e no sistema de informação definido pelo Ministério da Saúde ou, quando for o caso, pelo município;

O modelo de declaração do serviço deve conter o nome da vacina e do fabricante, o número de lote, o prazo de validade, a orientação farmacêutica, quando couber, a data, a assinatura e a identificação do farmacêutico responsável pelo serviço prestado, o número da inscrição no CRF da sua jurisdição e a data da próxima dose, quando couber. Dados do estabelecimento de saúde também devem constar nessa declaração.

Os modelos de documentos utilizados para a documentação do serviço de vacinação, estão disponíveis no manual “Serviço de vacinação por farmacêuticos – Documentação do processo de cuidado” (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2021).

Outras informações em

<https://www.cff.org.br/userfiles/Apostila%20-3.pdf>

- elaborar POP para os processos relativos à prestação do serviço que contenha rotinas de armazenagem, atendimento, limpeza da sala, paramentação, técnicas de preparação, de aplicação, entre outras;
- comunicar ao sistema de notificações da Anvisa, ou outro que venha a substituí-lo, a ocorrência de incidentes, eventos adversos pós-vacinas (EAPV) e queixas técnicas (QT), relacionados à utilização de vacinas (BRASIL, 2014b), investigando eventuais falhas relativas ao gerenciamento de tecnologias e processos. O Vigimed é o sistema para notificação de incidentes e de EAPV. Queixas técnicas devem ser notificadas no Notivisa. Orientações de órgãos fiscalizadores locais também devem ser considerados (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2021);
- preparar relatórios a serem enviados à Secretaria Municipal de Saúde, mensalmente, referentes às doses administradas segundo o modelo-padrão do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI) ou outro que venha a substituí-lo;
- elaborar o Plano de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) que abranja aqueles gerados pelo serviço de vacinação.

8.5 AQUISIÇÃO, TRANSPORTE E ARMAZENAGEM DE VACINAS

A seleção de fornecedores para a aquisição de vacinas e insumos é indispensável para evitar a compra de produtos adulterados, não registrados ou falsificados. Os produtos precisam ser adquiridos de fontes confiáveis e ter registro na Anvisa.

As vacinas são produtos que necessitam de condições especiais de armazenagem. A alteração da temperatura de conservação de imunobiológicos poderá comprometer a potência imunogênica da vacina e a estabilidade microbiológica. Cada vez que uma vacina é exposta à temperatura fora da faixa recomendada pelo fabricante, ocorre redução cumulativa de sua potência. Para garantir que se mantenham armazenadas e transportadas em temperaturas adequadas, é necessário tomar algumas providências: utilizar os equipamentos corretos sob as melhores condições, reduzir riscos e aplicar, quando necessário, o plano de contingência. O farmacêutico é o responsável pela armazenagem adequada de produtos farmacêuticos.

A RDC/Anvisa nº 197/2017 determina que o estabelecimento de saúde utilize os seguintes itens para armazenagem e transporte de imunobiológicos: a) caixa térmica de fácil higiene; b) equipamento de refrigeração regularizado pela Anvisa; e c) termômetro de momento, com registro de temperaturas máxima e mínima, com cabos extensores (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

O refrigerador de uso doméstico não é recomendado para armazenagem de vacinas. Não é permitido o uso de frigobar.

Os profissionais que trabalham com vacinas devem conhecer os termos *rede de frio* e *cadeia de frio*.

REDE DE FRIO

É um sistema amplo, que inclui estrutura técnico-administrativa orientada pelo PNI, por meio de normas, planejamento, avaliação e financiamento que visam à manutenção adequada da cadeia de frio.

CADEIA DE FRIO

É o processo logístico da rede de frio para a conservação de imunobiológicos, desde o laboratório fabricante até o paciente, incluindo as etapas de recebimento, armazenagem, distribuição e transporte, de modo oportuno e eficiente, assegurando a preservação de suas características originais.

Segundo o Manual da Rede de Frio do PNI, 5ª edição (BRASIL, 2017b), os principais equipamentos e instrumentos previstos na cadeia de frio se constituem de:

- instrumentos para a medida de temperatura, termômetros, que devem ser calibrados com regularidade;
- câmaras refrigeradas que operam na faixa entre 2° e 8°C (no texto da RDC/Anvisa nº 197/2017, encontra-se o termo “equipamento de refrigeração”). São os equipamentos usados para a armazenagem de vacinas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017). É importante tornar compatível o equipamento (dimensões e configuração) com o espaço disponível. Essas câmaras devem ter sistema de ventilação por circulação de ar forçado e temperatura uniformemente distribuída em todos os compartimentos, e fazer registro gráfico contínuo de temperatura. Também precisam dispor de um método controlador de altas e baixas temperaturas, com indicadores visuais ou audiovisuais. Estes alertas são imprescindíveis para reduzir os riscos pelo controle da temperatura de estoques de vacinas. É recomendável que as câmaras tenham porta de vidro com sistema antiembaçador, porta com vedação de borracha e fechamento magnético. O ideal é que tenham alarme sonoro e/ou de visão para a indicação de porta aberta. É desejável, ainda, dispor de entrada para conexão com computador (USB) para a transferência de dados registrados e arquivados;

A tensão elétrica de alimentação do equipamento deve ser compatível com a tensão local. Sempre considerar as recomendações de fabricantes quanto às necessidades de instalação elétrica e rede, bem como de limpeza e manutenções (periódica, preditiva e preventiva) da câmara refrigerada.

- caixas térmicas e bobinas reutilizáveis são necessárias para atividades extramuros, atividades de rotina nas salas de imunização, incluindo limpeza e manutenção de câmara refrigerada. Aquelas produzidas com material isotérmico do tipo poliuretano são mais indicadas, pois oferecem mais duração, resistência e facilidade na higiene. Para que possam conservar vacinas, deve-se colocar bobinas reutilizáveis adequadas (congeladas a 0°C) nas laterais internas e no fundo das caixas térmicas. Quando estão em uso, é imprescindível fazer monitoramento contínuo de sua temperatura interna;

PREPARAÇÃO DA CAIXA TÉRMICA PARA A CONSERVAÇÃO DE IMUNOBOLÓGICOS

O sensor do termômetro deve ser posto no centro da caixa, evitando que encoste em qualquer superfície. Quando a temperatura interna atingir +1°C, deve-se colocar as vacinas no centro da caixa. Controlar a temperatura e trocar as bobinas reutilizáveis sempre que necessário, o que corresponde ao momento em que se atinge a temperatura de +7°C. Deve-se manter a caixa térmica em uso fora do alcance da luz solar direta e distante de fontes de calor.

- bobinas reutilizáveis congeladas devem estar sempre disponíveis no estabelecimento. São feitas de material plástico, geralmente polietileno, e devem conter, preferencialmente, água em seu interior, para facilitar o transporte. As bobinas danificadas e as vencidas devem ser descartadas;
- freezer para a armazenagem de bobinas reutilizáveis;
- ar condicionado utilizado para a climatização da sala de vacinas;
- gerador de energia aplicável às situações de emergência para o suprimento de energia elétrica.

Equipamentos de refrigeração podem deixar de funcionar por vários motivos. Para evitar a perda de vacinas, o estabelecimento deve elaborar um plano de contingência que irá definir as condutas a serem adotadas em diferentes situações, como a interrupção no fornecimento de energia elétrica ou a quebra ou falha do equipamento.

8.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A regulação da prestação de serviço de vacinação por farmacêuticos no Brasil representou grande oportunidade, mas também desafios. Foi o resultado da coragem dos líderes da profissão, da articulação política, de intensos debates, da vontade e da capacidade de profissionais e gestores. Tem permitido maior visibilidade para a profissão e reafirma o papel dos farmacêuticos na promoção da saúde e na prevenção de doenças.

A ampliação da prestação de serviço de vacinação, em farmácias públicas e privadas, ainda dependerá da superação de alguns obstáculos, como a adequação de estrutura mínima exigida pelas normas, a instituição de diretriz nacional para o manejo da reação anafilática que autorize o uso de epinefrina em farmácias, a maior oferta de cursos de aprimoramento, o estímulo ao aperfeiçoamento contínuo e a integração com outros profissionais da saúde envolvidos na prestação desse serviço.

Diante do exposto, além de contribuírem para o acesso e a logística de produção e distribuição, os farmacêuticos, nos últimos anos, passaram a contribuir para a prestação de serviço de vacinação e o aumento da cobertura vacinal no país.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Gerência-Geral de Tecnologias em Serviços de Saúde. Gerência de Regulamentação e Controle Sanitário em Serviços de Saúde. *Nota Técnica GRECS/GGTES nº 1, de 19 fevereiro de 2018*. Perguntas e respostas RDC 197/2017 (serviços de vacinação). Brasília, 2018. Disponível em: <<https://www.sjc.sp.gov.br/media/123328/nota-tecnica-greco-01-18.pdf>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Resolução RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 78, 18 ago. 2009a. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/farmacias-e-drogarias/boas-praticas-farmaceuticas>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Resolução RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 39, 20 mar. 2002. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0050_21_02_2002.html>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Resolução RDC nº 197, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de vacinação humana. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 58, 28 dez. 2017. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/farmacias-e-drogarias/boas-praticas-farmaceuticas>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Resolução RDC nº 430, de 8 de outubro de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 110, 9 out. 2020. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-430-de-8-de-outubro-de-2020-282070593>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). Portaria Conjunta Anvisa/Funasa n.º 1, de 2 de agosto de 2000. Estabelece as exigências para o funcionamento de estabelecimentos privados de vacinação, seu licenciamento, fiscalização e controle. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 15, 3 ago. 2000. Disponível em: <<http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/5125745/4208557/Portariaconjunta01ANVISAFUNASA.pdf>>. Acesso em: 10/08/2021.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. *Highlights of the 2015 American Heart Association Guidelines Update for CPR and ECC*. [Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care]. Dallas, 2015. Disponível em: <<https://www.cercp.org/images/stories/recursos/Guias%202015/Guidelines-RCP-AHA-2015-Full.pdf>>. Acesso em: 10/08/2021.
- AUSTRALIAN TECHNICAL ADVISORY GROUP ON IMMUNISATION. *The Australian immunisation handbook 10th ed (2017 update)*. Canberra: Australian Government Department of Health, 2017. Disponível em: <<https://www.health.gov.au/committees-and-groups/australian-technical-advisory-group-on-immunisation-atagi>>. Acesso em: 10/08/2021.
- BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 19 dez. 1973. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Lei n.º 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 30, 11 ago. 2014a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2014/Lei/L13021.htm>. Acesso em: 10/08/2021.

- _____. Ministério da Saúde. Portaria nº 601, de 15 de julho de 2020. Inclui procedimentos, na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, no âmbito do Conjunto Mínimo de Dados, no Repositório de Terminologias em Saúde. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 103, 30 jul. 2020a. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-601-de-15-de-julho-de-2020-269397033>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.645 de 26 de junho de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 1/GM/MS, de 28 de setembro de 2017. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 54, 29 jun. 2020b. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.645-de-26-de-junho-de-2020-263898897>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos de Intervenção para o SAMU 192 - Serviço de Atendimento Móvel de Urgência*. Brasília, 2016. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_suporte_basico_vida.pdf>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*. 3. ed. Brasília, 2014b. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações*. 5. ed. Brasília, 2017b. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/15/rede_frio_2017_web_VF.pdf>. Acesso em: 10/08/2021.
- CAMPBELL, R. L.; KELSO, J. M. *Anaphylaxis: Emergency treatment*. 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment#H45>>. Acesso em: 10/08/2021.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). *CFF define regras para atuação do farmacêutico na imunização*. 2018a. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=4810&titulo+=CFF+define+regras+para+atua%C3%A7%C3%A3o+do+farmac%C3%AAutico+na+imuniza%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. *CFF leva contribuições ao GT da Imunização na Câmara dos Deputados*. 2019. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5500>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. *Conselhos de Farmácia defendem regulamentação dos serviços de vacinação em farmácias*. 2017. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=4516>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Resolução n.º 574, de 22 de maio de 2013. Define, regulamenta e estabelece atribuições e competências do farmacêutico na dispensação e aplicação de vacinas, em farmácias e drogarias. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 24 maio 2013a. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/574.pdf>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Resolução n.º 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 186, 25 set. 2013b. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Resolução n.º 586, de 29 de agosto de 2013. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 136-138, 26 set. 2013c. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/586.pdf>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. Resolução n.º 654, de 22 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre os requisitos necessários à prestação do serviço de vacinação pelo farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, p. 78, 27 fev. 2018b. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=27/02/2018&jornal=515&pagina=78&totalArquivos=86>>. Acesso em: 10/08/2021.
- _____. *Serviço de vacinação por farmacêuticos*: documentação do processo de cuidado. Brasília: CFF, 2021. 56 p.
- _____. *Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade*: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília, 2016. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf>. Acesso em: 10/08/2021.

FEDERACIÓN FARMACÉUTICA INTERNACIONAL. *Buenas Prácticas en Farmacia*: Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: Estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos. [S.l.]: World Health Organization, [2011]. Disponível em: <<https://www.portalfarma.com/Profesionales/farmacaiinternacional/fip/declaracionguias/Documents/Buenas%20practicass%20FIP%20OMS.pdf>>. Acesso em: 10/08/2021.

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION. *Give it a shot*: Expanding immunisation coverage through pharmacists. The Hague, 2020. Disponível em: <<https://www.fip.org/file/4699>>. Acesso em: 10/08/2021.

JARES, E. J. *et al.* Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, New ork, v. 3, n. 5, p. 780-788, Sep-Oct. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219815002573?via%3Dihub>>. Acesso em: 10/08/2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. *O papel do farmacêutico no Sistema de Atenção à Saúde*: Relatório do Grupo Consultivo da OMS: Nova Délhi, Índia: 13 – 16 de dezembro de 1988 + Relatório da Reunião da OMS: Tóquio, Japão: 31 de agosto – 3 de setembro de 1993 + Boas práticas em farmácia (BPF) em ambientes comunitários e hospitalares. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2004. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=748-o-papel-do-farmacaceutico-no-sistemaatencao-a-saude-8&category_slug=medicamentos-tecnologia-e-pesquisa-075&Itemid=965>. Acesso em: 10/08/2021.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud*: Documento de posición de la OPS/OMS. Washington, DC: OPS, 2013. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/SerieRAPSANO6-2013.pdf>>. Acesso em: 10/08/2021.

PEAVY, R. D.; METCALFE, D. D. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, Hagerstown, v. 8, n. 4, p. 310-315, Aug. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596587/>>. Acesso em: 10/08/2021.

PLÁCIDO, G. M.; GUERREIRO, M. P. (coord.). *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos: uma abordagem prática*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2015. 260 p. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmacuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf>. Acesso em: 10/08/2021.

REDE INTERNACIONAL DE EDUCAÇÃO DE TÉCNICOS DE SAÚDE. *Declaração sobre Atenção Primária à Saúde*: Astana, 2018. 2018. Disponível em: <<http://www.rets.epsjv.fiocruz.br/noticias/declaracao-sobre-atencao-primaria-saude-astana-2018>>. Acesso em: 10/08/2021.

THE PHARMACY GUILD OF AUSTRALIA. *Guidelines for Conducting Pharmacist Initiated and Administered Vaccination Service within a New South Wales Community Pharmacy Environment*. NSW Branch, 2016. Disponível em: <https://www.guild.org.au/__data/assets/pdf_file/0018/6174/final-guidelines-for-conducting-vaccination-services-within-community-pharmacy-080416.pdf>. Acesso em: 10/08/2021.



 Conselho
Federal de
Farmácia