

SEM AGULHA,

A cena acontece em toda campanha de vacinação infantil: a criança chega com a mãe em um posto e parece tranquila, mas isso muda assim que ela vê alguém vindo em sua direção com uma seringa. A visão traz medo e choro. Seria possível eliminar a agulha e, portanto, o medo? Seria possível injetar vacinas (ou medicamentos) sem o uso de agulhas, de forma mais segura e mais barata, sem dor e com doses menores que as do método tradicional? A resposta é: sim. Este artigo mostra que a 'injeção sem agulha' – ideia nem tão recente – já deixou de ser um exercício de imaginação ou ficção científica.

Taís Gratieri, Guilherme Martins Gelfuso e Marcílio Sérgio Soares da Cunha-Filho

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

Lívia Neves Borgheti Cardoso

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas,

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto,

Universidade de São Paulo



Os injetores atuais são mais compactos e mais eficientes, e permitem a administração de vacinas e de diversos fármacos (como compostos anestésicos, insulina e outros)

POR FAVOR!

Novos dispositivos de injeção são seguros, reduzem custos e podem eliminar a dor

A história da injeção sem agulha começou com a necessidade de vacinar rapidamente os batalhões de soldados dos Estados Unidos nas décadas de 1940 e 1950. Não que os soldados temessem injeções. O problema era que o uso das agulhas tradicionais tornava o processo de vacinação muito caro e demorado. O que importava não era apenas o preço das agulhas, mas todo o custo envolvido em seu descarte, pois poderiam estar contaminadas – sabe-se que agulhas não devem ser reutilizadas. Também havia necessidade de pessoal especializado para fazer as aplicações, devido ao risco de picadas acidentais.

Tentando resolver esses problemas, diferentes pesquisadores criaram, já nos anos 1940, dispositivos em formato de revólveres – e sem agulhas – que disparavam na pele doses de vacina (ou de certos medicamentos) em alta velocidade, de modo que penetrassem até camadas mais profundas. Os primeiros aparelhos usavam gás comprimido para impulsionar a vacina através da pele, sem deixar uma perfuração visível. A partir de 1947, esse recurso foi utilizado na vacinação de milhões de pessoas, em diversos países, contra cólera, difteria, poliomielite, catapora e febre tifoide, e por isso foi apelidado de 'revólver da paz'.

No entanto, como ocorre com algumas tecnologias recém-desenvolvidas, os injetores apresentaram problemas que causaram sérios transtornos. Surgiram relatos de que a injeção sem agulha causava manchas vermelhas na pele e deixava o local extremamente dolorido. Além disso, o uso sequencial do mesmo injetor em diferentes pessoas, algo que devia ser uma vantagem da tecnologia, tornou-se uma limitação. Percebeu-se que, devido à grande pressão do jato, certa quantidade de fluido inters-

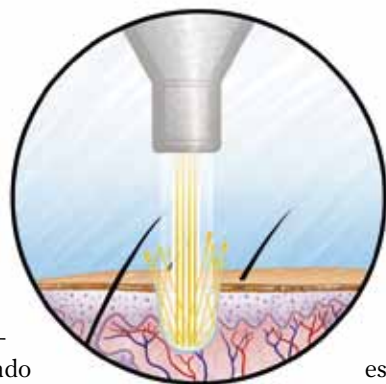
ticial (material orgânico situado entre as células) podia 'espirrar' imediatamente após a injeção (figura 1) e contaminar a extremidade do injetor. Em 1985, uma epidemia de hepatite B foi relacionada ao emprego desses injetores. As falhas e a desconfiança fizeram com que deixassem de ser usados.

Avanços na tecnologia Recentemente, esses problemas foram solucionados: os injetores sem agulhas foram redesenhados e estão disponíveis para a administração de medicamentos, em formulações líquidas e até sólidas. Como os modelos pioneiros, os novos dispositivos têm uma fonte de energia para lançar o jato em alta velocidade. Quando acionada, essa fonte (que pode ser um gás comprimido ou uma mola) 'dispara' o medicamento através de um orifício muito reduzido – o diâmetro varia de 50 a 360 micrômetros (μm), unidade equivalente a um milésimo de milímetro, menor que o de uma agulha convencional, que pode chegar a 630 μm . A velocidade de aplicação pode ser de 50 a 200 m por segundo. Na prática, é como se o próprio líquido se transformasse em uma agulha afiada.

O controle preciso do processo de propulsão permite que modificações na velocidade do jato e no diâmetro do orifício de aplicação direcionem o medicamento para diferentes camadas da pele, desde as mais superficiais (epiderme e derme) até o tecido subcutâneo ou muscular (figura 2). Se a 'injeção' é dirigida à camada mais superficial, o jato não 'ativa' as terminações nervosas, o que torna a aplicação praticamente indolor.

As pesquisas sobre esse sistema continuam, e vêm sendo estudadas outras fontes de energia para a propulsão. Cientistas do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), nos Estados Unidos, por exemplo, pesquisam o uso de força eletromagnética para controlar a ve-

Figura 1. Nos primeiros injetores sem agulha, a administração de vacina por ar comprimido podia provocar extravasamento de material orgânico, o que contaminava o aparelho, mas nos modelos atuais esse problema não ocorre



localidade de injeção. Um ímã instalado no êmbolo da 'seringa' e cercado por uma bobina de fios possibilita gerar uma força de propulsão proporcional à corrente elétrica aplicada. Já na Universidade da Califórnia, no mesmo país, vêm sendo testados microjatos liberados na forma de pequenos pulsos, produzidos com a ajuda de um cristal com propriedades piezoelétricas – um botão ativador faz com que um pulso elétrico seja liberado pelo cristal, gerando uma pressão que move o êmbolo e impulsiona o medicamento.

Independentemente da força usada na propulsão do jato, uma grande diferença entre os novos injetores e os antigos modelos é que a ponta e o reservatório da formulação que entram em contato com a pele, e ocasionalmente com o líquido intersticial, nunca são reutilizados em pessoas diferentes. Modelos comercializados hoje nos Estados Unidos permitem que pacientes com deficiência do hormônio do crescimento injetem somatotropina em si mesmos – como o contato é sempre com a mesma pessoa, o dispositivo pode ser reutilizado. Isso elimina a necessidade de aplicação por um profissional treinado, e o paciente pode se medicar em casa (no caso de uma criança, isso pode ser feito pelos pais).

Outras alternativas são aplicadores descartáveis (de custo menor que o de seringas com agulhas) ou que utilizem pequenos reservatórios também descartáveis, mais apropriados para a administração de vacinas. Esse último sistema evita o descarte de todo o aparelho: basta trocar o reservatório (que contém uma dose da vacina) a cada paciente. Chamados de injetores a jato de refil des-

cartável, podem ser comercializados já com o reservatório ou ser 'carregados' antes de cada injeção. A dose liberada pode variar de 0,1 a 0,5 mililitro.

Melhor que a encomenda Muitos estudos científicos avaliam a eficiência das injeções sem agulhas. A boa notícia é que os estudos não só confirmam que esses dispositivos funcionam como ainda indicam que seu uso na aplicação de vacinas, seja na camada superficial da pele (intradérmica) ou em áreas mais profundas (subcutânea), pode resultar em respostas imunológicas do organismo de 10 a 50 vezes maiores, se comparadas à resposta decorrente da injeção convencional de vacinas nos músculos (intramuscular). Em outras palavras, é possível, com a nova tecnologia, imunizar mais pacientes com menos vacina.

Isso acontece por vários motivos. Em primeiro lugar, porque injeções sem agulhas permitem administrar vacinas nas camadas mais superficiais da pele, onde ficam dois tipos de células do sistema de defesa humano: as células de Langerhans e as células dendríticas. São elas que desencadeiam a resposta imunológica, que protege o indivíduo contra a doença combatida pela vacinação. Além disso, com os injetores a jato a distribuição da formulação é melhor do que com a injeção comum. Em vez de formar uma gota, após a aplicação, o fluido se espalha entre as células com maior rapidez e em maior extensão (figura 3).

A necessidade de redução da dose faz parte, por exemplo, das estratégias da Iniciativa Global de Erradicação da Poliomielite, promovida pela Organização Mundial da Saúde e outras entidades, como forma de tornar a vacina para essa doença mais acessível aos países em desenvolvimento. Em 1988, quando a poliomielite era endêmica em mais de 125 nações, a 41ª Assembleia Mundial de Saúde aprovou medidas para sua erradicação até 2000. Essa meta não foi atingida, mas em

Figura 2. Variações na pressão aplicada permitem administrar medicamentos em diferentes profundidades: nas camadas superficiais da pele (A), na área subcutânea (B) ou no interior de músculos (C)



2012 a doença só se mantinha endêmica em três países (Afeganistão, Nigéria e Paquistão). Mesmo assim, não se pode considerar que a poliomielite não afeta mais a população mundial, e o uso de menos vacina reduz os custos das campanhas, facilitando a implantação de programas para sua erradicação.

Estudos clínicos recentes, realizados em Omã e em Cuba, avaliaram se apenas uma fração da vacina contra a poliomielite – um quinto da dose convencional – administrada por via intradérmica com um injetor sem agulha seria capaz de gerar a mesma resposta imunológica que a dose completa. A avaliação revelou que a imunização das crianças, após três aplicações com essa fração da vacina, foi menor que a resposta à dose adotada hoje, mas os cientistas consideraram os resultados promissores, argumentando que, se com a injeção de mais uma fração a resposta de defesa for a mesma da dose convencional, ainda assim haveria uma 'economia' de vacina. Pode parecer pouco, mas uma redução de custo pode ser crucial em países em desenvolvimento com grandes populações.

Deve-se considerar também a facilidade de descarte dos resíduos da vacinação em locais como florestas e vilas no interior: por não conter agulhas, o material é classificado como 'não cortante' e pode ser processado sem risco de contaminação cruzada. Esses estudos também perguntaram às mães se preferiam os novos dispositivos ou a injeção convencional e a grande maioria preferiu os injetores a jato, porque "o bebê não chora".

Aplicações ilimitadas Os locais propostos para aplicação das injeções sem agulhas seriam o braço, o abdômen ou as coxas. Mas existem outras possibilidades, como aplicações de anestesia na boca, em tratamentos dentários. Isso já é realidade em consultórios odontológicos nos Estados Unidos. As alternativas incluem o uso em áreas do rosto, em clínicas de estética, e até aplicações no pênis para tratamento de disfunção erétil. Uma das aplicações mais arrojadas está na injeção de medicamentos sólidos (em pó), algo praticamente impossível com as injeções tradicionais, mas que o sistema de propulsão pode viabilizar.

As vantagens desses sistemas podem ser revolucionárias: eles possibilitam administrar medicamentos que ainda não vêm sendo usados por serem instáveis ou por terem moléculas muito grandes para penetrar a pele sem a 'ajuda' de um sistema de propulsão. Enfim, as injeções sem agulhas abrem as portas para novas opções terapêuticas. Além disso, a injeção de formulações em pó pode reduzir os custos de diversas medicações. Muitas vacinas, por exemplo, exigem refrigeração no transporte e no armazenamento para manter sua validade, e é complicado manter esses materiais refrigerados em áreas com difícil acesso e temperaturas elevadas, como o interior da Amazônia ou da África. O uso de formulações em pó poderia sanar esses problemas, já

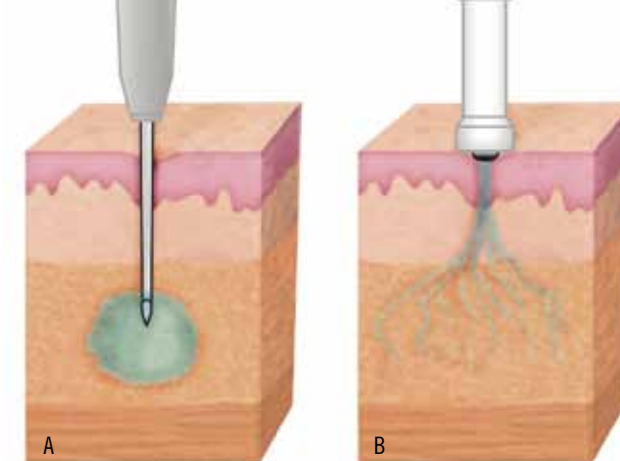


Figura 3. O uso de agulha para injetar vacina ou medicamento na pele forma uma gota contida em espaço limitado (A), enquanto a administração com injetores sem agulha espalha o material por uma área maior (B)

que medicamentos sólidos são muito mais estáveis que os líquidos e normalmente não precisam de refrigeração para ter longo prazo de validade. Estudos clínicos têm demonstrado a eficiência desses sistemas na vacinação contra gripe e hepatite B.

Embora atualmente estejam disponíveis no mercado vários modelos de injetores sem agulhas de pós e líquidos, a aceitação desses dispositivos parece estar limitada à simples substituição da injeção convencional. No entanto, com a superação dos problemas relatados nas décadas anteriores e os avanços tecnológicos obtidos em anos recentes, aliados ao barateamento da tecnologia, acredita-se que em breve esses dispositivos viabilizarão a administração de novos medicamentos e farão parte do dia a dia das pessoas, não apenas nos postos de saúde, mas também no dentista, em clínicas de estética e até nas residências. **CH**

LIBERAÇÃO CONTROLADA

Os autores têm experiência na área de tecnologia farmacêutica, com ênfase no desenvolvimento e avaliação de sistemas inovadores para liberação controlada de fármacos, incluindo sistemas que envolvem compostos micro e nanoparticulados. O objetivo de suas pesquisas é obter novos medicamentos que sejam mais eficazes e tenham menos efeitos adversos. Seus trabalhos têm contribuído para tratar diferentes doenças como infecções oculares, calvície (alopécia), câncer de pele e doença de Chagas.

Sugestões para leitura

LOPEZ, R. F. V.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M. (org.). *Physical methods to increase topical and transdermal drug delivery* (volume 1). Kerala, Transworld Research Network, 2012.
 MITRAGOTRI, S. 'Immunization without needles', em *Nature Reviews Immunology*, v. 5, p. 905, 2005.
 BAL, S. M.; DING, Z.; VAN RIET, E. e BOUWSTRA, J. A. 'Advances in transcutaneous vaccine delivery: do all ways lead to Rome?', em *Journal of Controlled Release*, v. 148, p. 266, 2010.