

Injeção sem agulhas: aplicações médicas e perspectivas futuras

Lívia Neves Borgheti-Cardoso, Marcílio Cunha-Filho, Guilherme Martins Gelfuso e Taís Gratieri

DOI:

RESUMO

Numerosos inconvenientes da administração de formulações farmacêuticas empregando agulhas e seringas têm impulsionado enorme investimento na pesquisa de novos mecanismos de administração. Uma das opções tecnológicas mais promissoras são os sistemas de injeção sem agulha, e alguns modelos são disponíveis no mercado. Esses sistemas, que incluem injetores de jato de formulações líquidas e injetores de pó, são dispositivos adaptados para a administração de diferentes tipos de fármacos e vacinas através da pele de maneira minimamente invasiva. A administração cutânea de vacinas é vantajosa, pois aumenta a resposta imunitária, elimina riscos de contaminação cruzada, facilita o ato da vacinação, o processo de descarte e, portanto, reduz os custos. Esta revisão se dedica a abordar as vantagens do uso dos sistemas sem agulha em terapêutica, discutindo-se mecanismos de ação, vantagens e obstáculos para seu uso, diferenças entre os tipos de injetores, bem como aplicações e perspectivas futuras.

Palavras-chave. Injeções a jato; vacina; pele.

ABSTRACT

Needle-free injection: medical applications and future perspectives

The various disadvantages of administering pharmaceutical formulations using needles and syringes have led to a huge investment in research about new delivery mechanisms. One of the most promising technological alternatives is the needle-free injection system. In fact, some models are already available in the market. These systems, which include liquid and powder jet injectors, are devices adapted

Lívia Neves Borgheti-Cardoso – farmacêutica, doutoranda, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP

Marcílio Cunha-Filho – farmacêutico, doutor, professor adjunto, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília-DF

Guilherme Martins Gelfuso – farmacêutico, doutor, professor adjunto, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília-DF

Taís Gratieri – farmacêutica, doutora, professora adjunto, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília-DF



Correspondência: Prof. Dr. Taís Gratieri. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Universitário Darcy Ribeiro, s/n. CEP: 70910-900, Brasília, DF, Brasil.

Telefone: +55 61 3307-2589, Fax: +55 61 3307-2589

Internet: tgratieri@gmail.com



Conflito de interesses: nada a declarar pelos autores.

Recebido em 22-9-2013. Aceito em 30-9-2013

for drug and vaccine administration through the skin in a minimally invasive manner. Topical vaccine administration is advantageous because it increases the immune response and eliminates cross-contamination risks. It also facilitates vaccination and the disposal process, thus reducing costs. This review aims at addressing the advantages of needle-free systems in therapy by discussing their mechanisms of action, the advantages of and obstacles to their use, differences between the types of injectors, and their applications and future perspectives.

Key words. Jet injections; vaccine; skin.

INTRODUÇÃO

Dentre as diferentes formas de administrar um medicamento, a via de administração parenteral constitui uma das mais empregadas na veiculação de fármacos e vacinas. Essa via permite a liberação da substância farmacologicamente ativa em regiões próximas à corrente sanguínea ou diretamente nela, possibilitando efeito rápido e ação que pode ser sistêmica ou localizada, dependendo do local de aplicação. Contudo, a perfuração da pele com agulhas, necessária para aceder ao local pretendido, além de incômodo ao paciente, eleva o risco de infecções e de reações locais. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008, o uso incorreto de injeções provocou infecção em 340 mil pessoas por HIV, quinze milhões de pessoas foram contaminadas com hepatite B, cerca de um milhão de pessoas contraíram hepatite C e mais três milhões tiveram infecções bacterianas diversas.¹ Esses dados deixam clara a razão pela qual é mandatória a administração de injeções por pessoal especializado e em condições de assepsia.

Uma alternativa poderosa para solucionar os problemas relacionados ao uso de injeções são os dispositivos de injeção sem agulhas. Esses dispositivos permitem a administração de fármacos ou de vacinas na pele, de forma não invasiva ou minimamente invasiva, através de jatos de alta velocidade, que diminuem significativamente as transmissões de patógenos pelo uso de agulha, sem ferir o usuário.

Os sistemas de injeção de fármacos sem agulha usam mecanismo de propulsão a jato e podem ser usados para administração intradérmica, subcutânea ou intramuscular de medicamentos.² A profundidade atingida após a injeção depende das propriedades mecânicas dos injetores, que têm seus parâmetros ajustados de maneira que permita a formulação administrada atingir a camada de interesse.^{3,4,5}

Existem duas classes principais de injetores de líquidos, a saber, injetores multiuso (*multi-use-nozzle jet injectors*, MUNJI) e injetores com cartuchos removíveis (*disposable cartridge jet injectors*, DCJI). Recentemente encontram-se em fase de

desenvolvimento também injetores de partículas sólidas, possibilidade até então impensada com os sistemas injetáveis convencionais.^{3,6,7}

Essa revisão apresenta, por meio de perspectiva histórica, a aplicação médica dos sistemas de injeção sem agulha e aborda as tecnologias envolvidas, assim como suas perspectivas futuras.

OS PRIMEIROS DISPOSITIVOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS SEM AGULHA

A exemplo de outras grandes invenções da humanidade, a ideia da injeção sem agulha surgiu de forma acidental. A exposição de trabalhadores a vazamentos de óleo em linhas de alta pressão provocavam a penetração desse produto nas camadas internas da pele em pessoas expostas. Ao observar esse fenômeno, o engenheiro mecânico Arnold Sutermeister iniciou os primeiros estudos sobre os princípios da injeção a jato.^{3,8} A primeira patente sobre o tema data de 1936.⁸

Os injetores de multiuso foram os primeiros injetores a jato a serem usados para imunização, e tinham a vantagem de permitir várias injeções com reservatório único, o que possibilitou imunizar grande número de pessoas rapidamente – até mil pessoas por hora.⁷ Isto fez que esses dispositivos fossem amplamente utilizados de 1950 a 1980 para vacinações em massa no controle de doenças como varíola, hepatite B, sarampo, cólera, febre amarela, gripe e poliomielite.^{4,9,10}

Em 1985, ocorreu um surto de hepatite B, relacionado ao uso dos injetores de multiuso.^{3,4} Após investigações técnicas, concluiu-se que os dispositivos a jato ficavam contaminados com pequenas quantidades de sangue e ou fluido intersticial após cada administração.^{11,12} Devido à preocupação com a contaminação cruzada entre pacientes, autoridades em saúde decidiram pela descontinuidade do uso dessa técnica.¹³ Esse episódio quase representou o fim prematuro dos injetores a jato. Contudo, o aprimoramento tecnológico dos dispositivos e o desenvolvimento de injetores

com cartuchos removíveis, assim como o lançamento dos injetores de pó deram sobrevida à ideia de Sutermeister.

PRINCÍPIOS FÍSICOS DOS INJETORES A JATO

Os injetores a jato têm seu funcionamento com base na propulsão de um jato de alta velocidade, que perfura a pele e consegue administrar o princípio ativo sem uso de agulhas.¹⁴ Basicamente, esses sistemas consistem de uma fonte de energia, um pistão, um compartimento que contém a formulação do fármaco e um bico com um orifício.^{3,7} Nos dispositivos disponíveis comercialmente, a fonte de energia que leva à propulsão do jato é, normalmente, uma mola ou ar comprimido. Os injetores são acionados manualmente, de maneira que descomprimem a mola ou o ar, levando ao rápido aumento de pressão, que movimenta o pistão, e este propulsiona a formulação através de um orifício com diâmetros de 76 a 360 μm .⁵

A formulação expelida pelo orifício atinge velocidade que varia de 100 a 200 m/s.^{3,4} A penetração da

formulação na pele ocorre então em duas fases, ou seja, na primeira, que dura apenas alguns milissegundos, o jato penetra unidirecionalmente, perfurando o tecido cutâneo por mecanismos de erosão e fratura e, em segunda fase, o fluido é disperso multidirecionalmente através da estrutura porosa da pele^{3,14} (figura 1). A penetração do jato restrita à epiderme atinge uma profundidade de 100 a 200 μm e diminui ou praticamente anula a percepção de dor pelo paciente, uma vez que os nervos e vasos sanguíneos se concentram na derme.

A EVOLUÇÃO DOS INJETORES A JATO

O desenvolvimento de injetores com cartuchos removíveis conseguiu eliminar a contaminação cruzada mediante administração de injeção única por reservatório, que pode ser parcial, com reservatório líquido descartável com aparato mecânico não descartável ou totalmente descartável. Assim, em cada paciente, são usados um novo bico e um novo reservatório.⁴

Existem diversos modelos de injetores de jato que estão sendo estudados para administração de vacinas ou de fármacos contra várias doenças, como

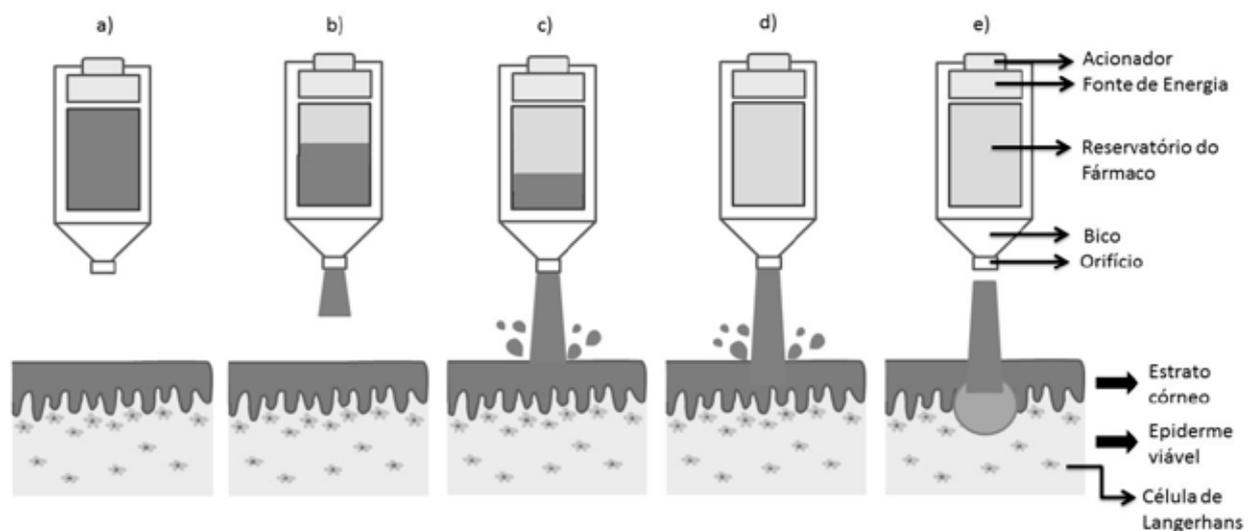


Figura 1. Representação da liberação de fármacos e vacinas pelos injetores a jato: a) dispositivo com fármaco ou vacina; b) liberação do fármaco ou da vacina em solução através bico na forma de jato; c) impacto do jato na pele com a formação de poros; d) impacto contínuo do jato na pele aumenta a profundidade do poro na pele; e) dispersão do fármaco ou da vacina nas camadas da pele. (Adaptado de Arora *et al.* (2008), *copyright* (2013), com permissão da Elsevier)

deficiência de hormônio de crescimento,¹⁵ diabetes^{16,17} e enxaqueca.¹⁸ Alguns estão sendo testados em animais,¹⁹⁻²⁴ outros foram avaliados em seres humanos e estão disponíveis no mercado. Na tabela, estão relacionados os injetores comercialmente disponíveis e as vacinas ou os fármacos que se encontram no mercado ou estão sendo avaliados para serem administrados por esses dispositivos.

Estudos recentes têm concentrado esforços no desenvolvimento de injetores a jato para a administração de peptídeos e proteínas. Um estudo com dezoito voluntários mostrou que a administração

de insulina por injetor a jato promoveu aumento da absorção do hormônio e reduziu significativamente a duração da ação hipoglicemiante, em comparação à insulina administrada de forma convencional. Isso pode ser explicado pelo fato de a insulina, administrada por injetores a jato, ser distribuída em área subcutânea maior do que a insulina injetada pela caneta usada convencionalmente, o que deve facilitar sua absorção. Além disso, o perfil plasmático obtido com os injetores a jato assemelha-se mais ao padrão de secreção de insulina endógena, o que ajuda a melhorar a taxa de insulina pós-prandial.¹⁷

Tabela. Injetores a jato e fármacos e vacinas administrados por eles

PRODUTO	TIPO DE DISPOSITIVO	COMPANHIA	FONTE DE ENERGIA	SUBSTÂNCIA INJETADA	REFERÊNCIAS
Sumavel® Dose Pro®	DCJI - totalmente descartável	Zogenix, Inc.	Gás comprimido	Sumatriptano	18
Biojector® 2000	DCJI – parcialmente descartável	Bioject, Inc.	Gás comprimido	Vacina*	25
Biojector® 2000	DCJI – parcialmente descartável	Bioject, Inc.	Gás comprimido	Vacina*	26
Biojector® 2000	DCJI – parcialmente descartável	Bioject, Inc.	Gás comprimido	Vacina*	27
Biojector® 2000	DCJI – parcialmente descartável	Bioject, Inc.	Gás comprimido	Vacina*	28
Biojector® 2000	DCJI – parcialmente descartável	Bioject, Inc.	Gás comprimido	Vacina*	29
Bioject® ZetaJet™	DCJI – parcialmente descartável	Bioject, Inc.	Mola	Vacina de DNA HIVIS*	30
Stratis®	DCJI – parcialmente descartável	Pharmajet	Mola	Vacina*	31
Injex30	DCJI – parcialmente descartável	Injex Pharma	Mola	Anestesia local*	32
Mini-Imojet®/ Imule®	DCJI – parcialmente descartável	Aventis Pasteur	Mola	Vacinas*	33
MadaJet™	Injetores Multiuso – o injetor é totalmente autoclavável após o uso	MADA Medical Products, Inc.		Lidocaina*	34
Insujet	DCJI – parcialmente descartável	European Pharma Group bv	Mola	Insulina*	17
Tjet®	DCJI – parcialmente descartável	Antares pharma	Mola	Hormônio de crescimento *	15

DCJI = injetores com cartuchos removíveis. (*) Utilizado em testes clínicos.

A REVOLUÇÃO DOS SISTEMAS DE INJEÇÃO SEM AGULHA NA VACINAÇÃO

A pele tem papel importante na defesa do organismo.³⁵ Além da barreira física promovida pelo estrato córneo,³⁶ o sistema imunitário cutâneo é parte do sistema imune que atua defendendo o organismo contra o ataque de patógenos.^{35,37} A rede imunitária cutânea é rica em células imunes especializadas, como as células dendrídicas e as de Langerhans, com grande potencial local de indução imunológica por ser de fácil acesso. Tudo isso faz da pele um alvo sobremodo atraente para a administração de vacinas.^{36,38-40}

Quando a vacina é administrada na pele, as células do sistema imunocutâneo são ativadas e produzem resposta imune inata e adaptativa. A administração de vacinas nas camadas mais superficiais da pele, como a região intradérmica, produz resposta imunitária mais forte, com menores doses do que aquelas necessárias para injeções mais profundas, uma vantagem crucial para resolver problemas de escassez de vacinas.¹⁰

A administração de vacinas com uso de agulhas e seringas constitui o método de imunização mais utilizado.⁴¹ Ainda assim, o potencial da pele para vacinação não é totalmente explorado, já que o método de injeção por agulhas é impreciso para administrar a vacina na camada cutânea mais adequada.

Nesse contexto, diversos estudos têm focado a utilização dos sistemas de injeção sem agulha como recurso para aceder de forma mais precisa às camadas mais superficiais da pele. Vários desses estudos mostram que o maior espalhamento da formulação pelo tecido, conseguido com o uso dos injetores a jato, permite um contato mais rápido e eficiente com as células apresentadoras de antígeno, o que eleva consideravelmente o desempenho das vacinas.³⁸

Um estudo comparou a administração intradérmica de vacina de DNA contra hepatite entre dois sistemas de injeção e concluiu que a vacinação por injetores a jato foi mais eficiente em promover resposta imunitária do que a vacinação

convencional por agulha.⁴² Outro estudo, com utilização de coelhos, avaliou a resposta imunitária obtida após a administração de vacina de DNA contra malária e mostrou que o uso do dispositivo sem agulha para administração intradérmica aumentou de dez a cinquenta vezes os títulos de anticorpos em comparação com a injeção convencional por via intramuscular.⁴³

A administração de vacinas com injetores sem agulha diminui ou elimina a dor no local de injeção e provoca menos inflamação tecidual, embora alguns casos de reações locais sejam descritos.⁴⁴⁻⁴⁶

Entre os benefícios dos dispositivos sem agulha também está a facilidade de manipulação e aplicação da injeção, enquanto a administração com uso de agulha requer treinamento mais apurado do aplicador, principalmente para a via intradérmica.⁶ A facilidade de administração e a maior rapidez na vacinação são especialmente úteis em casos de necessidade de imunização em massa e em países em desenvolvimento, onde a oferta de profissionais de saúde treinados é restrita.⁴

INJETORES DE PÓS

Os injetores de pó constituem tecnologia mais avançada sobre injetores sem agulha. Esses dispositivos foram desenvolvidos para administração de fármacos e vacinas nas camadas superficiais da pele na forma de partículas secas. Também são conhecidos como biobalísticos ou *gene gun*, no caso dos injetores para aplicação de fragmentos de DNA na vacinação gênica.^{3,47,48}

A exemplo dos injetores a jato, esses dispositivos são formados por gás comprimido como fonte de energia, um compartimento com poucos micrômetros de espessura e fechado por diafragma em ambos os lados para conter o fármaco, e um bico que direciona o fluxo de partículas.⁴⁹ Após a ativação do mecanismo de acionamento, o gás comprimido se expande e empurra o diafragma, promovendo consequentemente sua ruptura. O fluxo de gás carrega as partículas da formulação que são direcionadas à pele através do bico.³

Um esquema do funcionamento desses dispositivos está representado na figura 2. Uma fração das partículas que atingem a pele fica retida no estrato córneo e não alcança a epiderme viável, o que deve ser levado em consideração quando se calcula a dose.⁵⁰ Uma diferença marcante entre os injetores de pós e os de líquido é que os primeiros atingem apenas as camadas superficiais da pele, e os injetores a jato são capazes de atingir camadas mais profundas.¹⁰

Teoricamente, qualquer fármaco ou vacina que seja estável na forma de pó seco ou partícula pode ser administrado por injetores de pós. Na prática, as vacinas de DNA são as mais estudadas para serem administradas por esses dispositivos.

A administração de vacinas em forma de pó ou partícula seca é uma vantagem desses injetores sobre aqueles a jato, uma vez que os pós são razoavelmente mais estáveis e não requerem controle rígido da temperatura, tornando o transporte e armazenamento simples e de baixo custo.^{4,47,51}

Estudos clínicos atestam a capacidade dos injetores de pó em induzir de forma consistente a resposta imunocelular e humoral.⁵² Vários testes clínicos se seguiram a esses com emprego vacinas

de DNA administradas por injetores de pó contra gripe, malária e melanoma, com resultados também muito promissores.^{45,46,53,54}

CONCLUSÃO

Os sistemas de injeção sem agulha são dispositivos feitos para administração de fármacos e vacinas de forma minimamente invasiva, o que eliminam riscos e incômodos envolvidos nas aplicações com seringa e agulha. A tecnologia de desenvolvimento desses sistemas tem evoluído, assim como o conhecimento dos parâmetros envolvidos na penetração cutânea de fármacos administrados a partir deles. Com isso, novos dispositivos estão sendo delineados para solucionar os problemas identificados com o surgimento dessa técnica, como o risco de contaminação cruzada e as reações locais após a aplicação.

Há grande expectativa no uso desses dispositivos para aplicação de vacinas, devido aos resultados dos estudos clínicos realizados até aqui, com a obtenção de respostas de imunidade mais efetivas com uso de menores doses de vacina do que os métodos de administração convencionais.

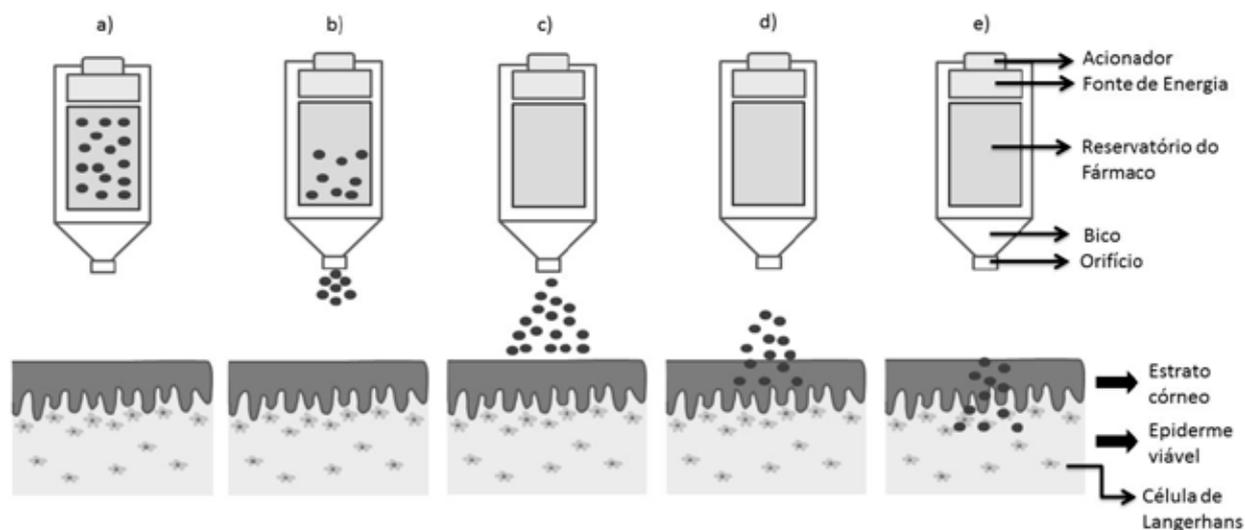


Figura 2. Representação da liberação de fármacos e vacinas pelos injetores de pó jato: a) dispositivo com fármaco ou vacina; b) liberação das partículas do fármaco ou da vacina através bico; c) impacto das partículas na pele; d) penetração das partículas no estrato córneo; e) distribuição das partículas nas camadas da pele. (Adaptado de Arora et al. (2008), copyright (2013) com permissão da Elsevier)

Outro desafio histórico da indústria farmacêutica parece finalmente encontrar solução com uso dos dispositivos sem agulha – a veiculação de macromoléculas, como proteínas e peptídeos, e de material genético, que apresentam baixa biodisponibilidade quando administradas por vias convencionais como a oral. Vários estudos sobre uso de insulina e vacinas de DNA estão em curso com resultados animadores.

Atualmente as injeções sem agulha são muito pouco adotadas como recurso médico, apesar de seu grande potencial. Um dos maiores desafios para a popularização dessa tecnologia é a redução dos custos do próprio dispositivo. Espera-se, portanto, que o desenvolvimento tecnológico e a produção em escala industrial reduzam os custos de sua fabricação, e que, em breve, as injeções sem agulha possam ser comumente encontradas nos serviços de saúde e nas residências da população. ✦

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Annual Meeting of the Safe Injection Global Network. Dubai, United Arab Emirates; 2010.
- Schramm-Baxter J, Mitragotri S. Needle-free jet injections: dependence of jet penetration and dispersion in the skin on jet power. *J Control Release*. 2004;97(3):527-35.
- Arora A, Prausnitz MR, Mitragotri S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery. *Int J Pharm*. 2008;364(2):227-36.
- Giudice EL, Campbell JD. Needle-free vaccine delivery. *Adv Drug Deliver Rev*. 2006;58(1):68-89.
- Schramm J, Mitragotri S. Transdermal drug delivery by jet injectors: energetics of jet formation and penetration. *Pharm Res*. 2002;19(11):1673-9.
- Kis EE, Winter G, Myschik J. Devices for intradermal vaccination. *Vaccine*. 2012;30(3):523-38.
- Mitragotri S. Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(7):543-8.
- Bremseth DL, Pass F. Delivery of insulin by jet injection: recent observations. *Diabetes Technol Ther*. 2001;3(2):225-32.
- Levine MM. Can needle-free administration of vaccines become the norm in global immunization? *Nat Med*. 2003;9(1):99-103.
- Mitragotri S. Immunization without needles. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(12):905-16.
- Hoffman PN, Abuknesha RA, Andrews NJ, Samuel D, Lloyd JS. A model to assess the infection potential of jet injectors used in mass immunisation. *Vaccine*. 2001;19(28-29):4020-7.
- Weniger BG. New High Speed Jet Injectors for Mass Vaccination: Pros and Cons of DCJIs Versus MUNJIs. WHO Initiative for Vaccine Research: Global Vaccine Research Forum 8-10 June 2004, Montreux, Switzerland.
- Levine MM, Campbell JD. Mucosal immunization and needle-free injection devices. In: Levine MM, Kaper JB, Rappuoli R, Liu MA, Good MF, editors. *New Generation Vaccines*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2004. p. 393-9.
- Baxter J, Mitragotri S. Jet-induced skin puncture and its impact on needle-free jet injections: experimental studies and a predictive model. *J Control Release*. 2005;106(3):361-73.
- Clinical Trials [acesso 7 fev 2013]. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00990340>.
- de Galan BE, Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ. Body mass index and the efficacy of needle-free jet injection for the administration of rapid-acting insulin analogs, a post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(1):84-6.
- Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, de Galan BE. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1804-8.
- Brandes JL, Cady RK, Freitag FG, Smith TR, Chandler P, Fox AW, et al. Needle-free subcutaneous sumatriptan (Sumavel DosePro): bioequivalence and ease of use. *Headache*. 2009;49(10):1435-44.
- Anwer K, Earle KA, Shi M, Wang J, Mumper RJ, Proctor B, et al. Synergistic effect of formulated plasmid and needle-free injection for genetic vaccines. *Pharm Res*. 1999;16(6):889-95.
- Haensler J, Verdelet C, Sanchez V, Girerd-Chambaz Y, Bonnin A, Trannoy E, et al. Intradermal DNA immunization by using jet-injectors in mice and monkeys. *Vaccine*. 1999;17(7-8):628-38.
- Hama S, Arata M, Nakamura I, Kasetani T, Itakura S, Tsuchiya H, et al. Prevention of tumor growth by needle-free jet injection of anti-C7orf24 siRNA. *Cancer Gene Ther*. 2012;19(8):553-7.
- Imoto J, Konishi E. Needle-free jet injection of a mixture of Japanese encephalitis DNA and protein vaccines: a strategy to effectively enhance immunogenicity of the DNA vaccine in a murine model. *Viral Immunol*. 2005;18(1):205-12.
- Imoto J, Ishikawa T, Yamanaka A, Konishi M, Murakami K, Shibahara T, et al. Needle-free jet injection of small doses of Japanese encephalitis DNA and inactivated vaccine mixture induces neutralizing antibodies in miniature pigs and protects against fetal death and mummification in pregnant sows. *Vaccine*. 2010;28(46):7373-80.
- Omori-Urabe Y, Yoshii K, Ikawa-Yoshida A, Kariwa H, Takashima I. Needle-free jet injection of DNA and protein vaccine of the far-eastern subtype of tick-borne encephalitis virus induces protective immunity in mice. *Microbiol Immunol*. 2011;55(12):893-7.
- Epstein JE, Gorak EJ, Charoenvit Y, Wang R, Freyberg N, Osinowo O, et al. Safety, tolerability, and lack of antibody responses after administration of a PfCSP DNA malaria vaccine via needle or needle-free jet injection, and comparison of intramuscular and combination intramuscular/intradermal routes. *Hum Gene Ther*. 2002;13(13):1551-60.
- Jackson LA, Austin G, Chen RT, Stout R, DeStefano F, Gorse GJ, et al. Safety and immunogenicity of varying dosages of trivalent inactivated influenza vaccine administered by needle-free jet injectors. *Vaccine*. 2001;19(32):4703-9.
- Mathei C, Van Damme P, Meheus A. Hepatitis B vaccine administration: comparison between jet-gun and syringe and needle. *Vaccine*. 1997;15(4):402-4.
- Mohammed AJ, AlAwaidy S, Bawikar S, Kurup PJ, Elamir E, Shaban MM, et al. Fractional doses of inactivated poliovirus vaccine in Oman. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2351-9.
- Resik S, Tejeda A, Lago PM, Diaz M, Carmenates A, Sarmiento L, et al. Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally by needle-free device in Cuba. *J Infect Dis*. 2010;201(9):1344-52.
- Clinical Trials [acesso 7 fev 2013]. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01697007?term=Zetajet&rank=1>.
- Clinical Trials [acesso 7 fev 2013]. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01688921?term=Stratis%2%AE&rank=13>.
- Arapostathis KN, Dabarakis NN, Coolidge T, Tsilis A, Kotsanos N. Comparison of acceptance, preference, and efficacy between jet

- injection INJEX and local infiltration anesthesia in 6 to 11 year old dental patients. *Anesth Prog.* 2010;57(1):3-12.
33. Parent dC, I, Lang J, Schlumberger M, Vidor E, Soula G, Genet A, *et al.* Clinical immunogenicity and tolerance studies of liquid vaccines delivered by jet-injector and a new single-use cartridge (Imule): comparison with standard syringe injection. *Imule Investigators Group. Vaccine.* 1997;15(4):449-58.
 34. Peng Y, Masson P, Li PS, Chang Y, Tian L, Lee R, *et al.* No-needle local anesthesia for adult male circumcision. *J Urol.* 2010;184(3):978-83.
 35. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(3):211-22.
 36. Karande P, Mitragotri S. Transcutaneous immunization: an overview of advantages, disease targets, vaccines, and delivery technologies. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2010;1:175-201.
 37. Nestle FO, Di MP, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(10):679-91.
 38. Chen D, Endres RL, Erickson CA, Weis KF, McGregor MW, Kawaoka Y, *et al.* Epidermal immunization by a needle-free powder delivery technology: immunogenicity of influenza vaccine and protection in mice. *Nat Med.* 2000;6(10):1187-90.
 39. Kripke ML, Munn CG, Jeevan A, Tang JM, Bucana C. Evidence that cutaneous antigen-presenting cells migrate to regional lymph nodes during contact sensitization. *J Immunol.* 1990;145(9):2833-8.
 40. Vicentini FTMC, Borgheti-Cardoso LN, Depieri LV, Bentley MVLB. Velocity-based devices and cutaneous vaccine delivery. *In: Lopez RFV, Gratieri T, Gelfuso GM, editors. Physical Methods to Increase Topical and Transdermal Drug Delivery. Transworld Research Network; 2012. p. 85-100.*
 41. Griffiths UK, Santos AC, Nundy N, Jacoby E, Matthias D. Incremental costs of introducing jet injection technology for delivery of routine childhood vaccinations: comparative analysis from Brazil, India, and South Africa. *Vaccine.* 2011;29(5):969-75.
 42. Ren S, Li M, Smith JM, DeTolla LJ, Furth PA. Low-volume jet injection for intradermal immunization in rabbits. *BMC Biotechnol.* 2002;2:10.
 43. Aguiar JC, Hedstrom RC, Rogers WO, Charoenvit Y, Sacchi JB, Jr., Lanar DE, *et al.* Enhancement of the immune response in rabbits to a malaria DNA vaccine by immunization with a needle-free jet device. *Vaccine.* 2001;20(1-2):275-80.
 44. Amorij JP, Hinrichs WL, Frijlink HW, Wilschut JC, Huckriede A. Needle-free influenza vaccination. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(10):699-711.
 45. Cassaday RD, Sondel PM, King DM, Macklin MD, Gan J, Warner TF, *et al.* A phase I study of immunization using particle-mediated epidermal delivery of genes for gp100 and GM-CSF into uninvolved skin of melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2):540-9.
 46. Jones S, Evans K, McElwaine-Johnn H, Sharpe M, Oxford J, Lambkin-Williams R, *et al.* DNA vaccination protects against an influenza challenge in a double-blind randomised placebo-controlled phase 1b clinical trial. *Vaccine.* 2009;27(18):2506-12.
 47. Liu Y. Impact studies of high-speed micro-particles following ballistic delivery. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007;54(8):1507-13.
 48. Trimble C, Lin CT, Hung CF, Pai S, Juang J, He L, *et al.* Comparison of the CD8+ T cell responses and antitumor effects generated by DNA vaccine administered through gene gun, biojector, and syringe. *Vaccine.* 2003;21(25-26):4036-42.
 49. Kendall M, Mitchell T, Wrighton-Smith P. Intradermal ballistic delivery of micro-particles into excised human skin for pharmaceutical applications. *J Biomech.* 2004;37(11):1733-41.
 50. Kendall M. Engineering of needle-free physical methods to target epidermal cells for DNA vaccination. *Vaccine.* 2006;24(21):4651-6.
 51. Roberts LK, Barr LJ, Fuller DH, McMahon CW, Leese PT, Jones S. Clinical safety and efficacy of a powdered Hepatitis B nucleic acid vaccine delivered to the epidermis by a commercial prototype device. *Vaccine.* 2005;23(40):4867-78.
 52. Fuller DH, Loudon P, Schmaljohn C. Preclinical and clinical progress of particle-mediated DNA vaccines for infectious diseases. *Methods.* 2006;40(1):86-97.
 53. Drape RJ, Macklin MD, Barr LJ, Jones S, Haynes JR, Dean HJ. Epidermal DNA vaccine for influenza is immunogenic in humans. *Vaccine.* 2006;24(21):4475-81.
 54. McConkey SJ, Reece WH, Moorthy VS, Webster D, Dunachie S, Butcher G, *et al.* Enhanced T-cell immunogenicity of plasmid DNA vaccines boosted by recombinant modified vaccinia virus Ankara in humans. *Nat Med.* 2003;9(6):729-35.