



Vacina anticocaína: estado da arte

Anti-cocaine vaccine: state of the art

Veridiana Resende de Oliveira; Aline Michelle Silveira Silva; Angelo Elias Meri Junior; Lara Luiza Freitas de Oliveira; Farah Maria Drumond Chequer*

Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil

***Autora Correspondente:** Farah Maria Drumond Chequer. Laboratório de Análises Toxicológicas. Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO). R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil, CEP: 35501-293. (ORCID: 0000-0003-3514-2132). E-mail: farahchequer@ufsj.edu.br.

Data de Submissão: 14/03/2024 ; Data do Aceite: 05/04/2024.

Citar: OLIVEIRA, V.R.; SILVA, A.M.S.; MERI JUNIOR, A.E.; OLIVEIRA, L.L.F.; CHEQUER, F.M.D. Vacina anticocaína: estado da arte. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.6, n.1, p. 1-19, 2024. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.6.1-1>

RESUMO

O desenvolvimento de uma vacina anticocaína tem como alvo pacientes em abstinência, ou seja, já tiveram contato e são usuários da droga. Por meio da produção de anticorpos anticocaína, estes impedirão que a substância atinja o cérebro, contribuindo para o tratamento destes pacientes. Este estudo tem como objetivo buscar na literatura evidências sobre a segurança e eficácia das vacinas anticocaína em desenvolvimento. Trata-se de uma revisão narrativa, no qual as buscas bibliográficas foram realizadas nas plataformas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google acadêmico e PubMed. A pesquisa foi conduzida utilizando os Descritores em Ciências da Saúde e do *Medical Subject Heading* (DeCS/MeSH): "vaccine", "dependency" e "cocaine", aplicando-se o operador booleano "AND" entre os termos. Foram encontrados 19 estudos, sendo 15 estudos pré-clínicos e 4 estudos em seres humanos das vacinas anticocaína. A maior parte dos estudos em animais foram realizados nos Estados Unidos ($n=12$), seguido de Suíça ($n=1$), Reino Unido ($n=1$) e Brasil ($n=1$). 60% dos estudos foram realizados com ratos ($n=9$), 26,6% com camundongos ($n=4$) e 20% com macacos Rhesus ($n=3$). Nos estudos com seres humanos, os artigos selecionados foram realizados nos Estados Unidos. Os indivíduos estudados eram dependentes de cocaína do sexo masculino ou mulheres impossibilitadas de engravidar. A faixa etária compreendia em 23 a 50 anos, com variação de ± 5 anos de idade. As vacinas anticocaína em desenvolvimento apresentam-se como uma possível alternativa para o tratamento da dependência. Entretanto, são necessários mais estudos, com ensaios clínicos randomizados e multicêntricos, para garantir a segurança e a eficácia.

Palavras-chave: Cocaína; Dependência química; Adição a Drogas; Imunização; Segurança; Eficácia.

ABSTRACT

The development of an anti-cocaine vaccine targets patients who are abstinent, that is, they have already had contact with and are users of the drug. Through the production of anti-cocaine antibodies, these will prevent the substance from reaching the brain, contributing to the treatment of these patients. This study aims to search the literature for evidence on the safety and effectiveness of anti-cocaine vaccines under development. This is a narrative review, in which bibliographic searches were carried out on the platforms: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Google Scholar and PubMed. The research was conducted using the Health Sciences and Medical Subject Heading (DeCS/MeSH) Descriptors: "vaccine", "dependency" and "cocaine", applying the Boolean operator "AND" between the terms. 19 studies were found, 15 pre-clinical studies and 4 studies on human beings of anti-cocaine vaccines. Most animal studies were carried out in the United States ($n=12$), followed by Switzerland ($n=1$), the United Kingdom ($n=1$) and Brazil ($n=1$). 60% of the studies were carried out with rats ($n=9$), 26.6% with mice ($n=4$) and 20% with Rhesus monkeys ($n=3$). In studies with human beings, the selected articles were carried out in the United States. The individuals studied were male



cocaine addicts or women unable to get pregnant. The age range ranged from 23 to 50 years, with a variation of ± 5 years of age. Anti-cocaine vaccines under development present themselves as a possible alternative for treating addiction. However, more studies are needed, with randomized and multicenter clinical trials, to ensure safety and efficacy.

Keywords: Cocaine; Chemical dependency; Addiction to Drugs; Immunization; Security; Effectiveness.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018) a dependência química é uma doença crônica e recorrente, que afeta diversos países por impactar diretamente fatores sociais, econômicos e políticos. A causa da dependência química apresenta relação com aspectos biológicos, psicológicos e sociais. O ser humano busca constantemente pelo prazer, o que é explicado pelo sistema de recompensa cerebral através da liberação de dopamina, neurotransmissor responsável pelas sensações de prazer. Os transtornos relacionados ao uso de substâncias tóxicas têm sido apontados como uma das condições de saúde mais onerosas para um sistema de saúde, especialmente no que diz respeito a hospitalização (ZANELATTO, LARANJEIRA, 2013; BECKER, RAZZOUK, 2021).

O relatório publicado em junho de 2020 pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (UNODC), mostra que em todo o mundo, cerca de 269 milhões de pessoas utilizaram drogas ilícitas em 2018, sendo que mais de 35 milhões de pessoas sofrem transtornos associados ao seu uso. Globalmente, estima-se que 19 milhões de pessoas eram usuários de cocaína pastosa em 2018, correspondendo a 0,4% da população de 15 a 64 anos (PERINI *et al.*, 2020).

Derivada das folhas de *Erythroxylum coca*, a cocaína é uma das drogas ilícitas mais consumidas no mundo (ROONEY *et al.*, 2023), e ainda essa droga e seus derivados são as substâncias que mais impactam negativamente a área da saúde, social e econômica (RIBEIRO *et al.*, 2022). De acordo com dados obtidos do III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira, coordenado pela Fundação

Oswaldo Cruz (Fiocruz), evidencia a cocaína em pó como a segunda substância ilícita mais consumida no Brasil (3,1%), ficando atrás apenas da *Cannabis* (7,7%). Aproximadamente 1,4 milhões de pessoas entre 12 e 65 anos relataram ter feito uso de crack e similares alguma vez na vida (0,9%), com uma diferença entre homens (1,4%) e mulheres (0,4%) (BASTOS, 2017). O número levantado pela pesquisa demonstra o grave problema de saúde pública que se refere ao uso de cocaína e crack no Brasil, visto que os usuários compõem uma população majoritariamente marginalizada, que vive em situação de rua.

O tratamento farmacológico contra drogas de abuso possui importante relevância, pois não existem medicamentos específicos aprovados para a dependência em psicoestimulantes. Na atualidade, fármacos de diferentes classes terapêuticas são utilizados para reduzir a intensidade e a frequência dos episódios de fissuras e minimizar os impactos causados pelos períodos de abstinência. A farmacoterapia aplicada gera uma baixa adesão pela inespecificidade dos fármacos, que não atuam diretamente na ação da droga no organismo, permitindo elevadas taxas de recaída entre os dependentes (PIANCA *et al.*, 2014; TARDELLI *et al.*, 2020).

Na realidade, cocaína, anfetaminas, nicotina e as novas substâncias psicoativas agem nos transportadores inibindo a recaptção de dopamina, norepinefrina e serotonina. Isso faz com que ocorra o aumento dessas substâncias na fenda sináptica. Deste modo, na maior parte do mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, os maus resultados e os altos custos dificultam a realização de tratamentos com agentes terapêuticos que afetam os sistemas



dopaminérgicos, GABA, serotonina e glutamato. Em razão disso, os cientistas consideraram a oportunidade de desenvolver vacinas contra drogas de abuso como terapias alternativas (CARFORA *et al.*, 2018).

Atualmente, a imunoterapia visa produzir vacinas confrontando o corpo contra substâncias estranhas, mostrando uma perspectiva promissora no tratamento de transtornos por uso de substâncias (MOULAHOUIM *et al.*, 2019). Adicionalmente, o desenvolvimento de uma vacina anticocaína tem como alvo pacientes em abstinência, ou seja, já tiveram contato e são usuários da droga. Por meio da produção de anticorpos anticocaína, estes impedirão que a substância atinja o cérebro, contribuindo para o tratamento destes pacientes (STEPHENSON, TOTH, 2023).

Tendo em vista o exposto, este estudo tem como objetivo buscar na literatura evidências sobre a segurança e a eficácia da vacina anticocaína.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, a qual permite a realização de análises e interpretações críticas amplas de artigos já publicados, acerca de um assunto específico (ELIAS *et al.*, 2012). A presente pesquisa propõe responder a seguinte pergunta norteadora: “quais as evidências científicas existentes sobre a segurança e eficácia das vacinas anticocaína em desenvolvimento?”.

As buscas bibliográficas foram realizadas nas seguintes plataformas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google acadêmico e PubMed. A pesquisa foi conduzida utilizando os Descritores em Ciências da Saúde e do *Medical Subject Heading* (DeCS/ MeSH): “vaccine”, “dependency” e “cocaine”, aplicando-se o operador booleano “AND” entre os termos.

Foram incluídos artigos originais, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português, no período compreendido entre os anos de 1992 (ano em

que foram iniciados os testes e estudos da vacina anticocaína) até 2021 (ano em que foi realizada a busca). Como critérios de exclusão, não foram considerados comentários, resultados de dissertações, teses ou resumos publicados em anais de congressos e revistas científicas, cartas ao editor e notícias.

Dois autores (V.R.O. e A.M.S.S.) realizaram as buscas de forma simultânea e independente. Os títulos dos artigos foram inseridos em planilha do *software Microsoft Excel*® em ordem alfabética, eliminando aqueles considerados duplicados. Após, os artigos foram selecionados com base no título e resumo. Posteriormente, foram lidos na íntegra para a decisão de inclusão ou exclusão neste estudo.

RESULTADOS

Após a busca bibliográfica foi encontrado um total de 5.263 artigos nas respectivas plataformas. Após a exclusão de artigos em duplicata, aplicação dos critérios de inclusão e leitura na íntegra dos estudos, foram incluídos 19 artigos nesta revisão, dispostos entre os anos de 1992 e 2021, sendo 15 estudos pré-clínicos e 4 estudos em seres humanos das vacinas anticocaína. A Figura 1 demonstra as etapas do processo de seleção dos artigos para esta revisão narrativa.

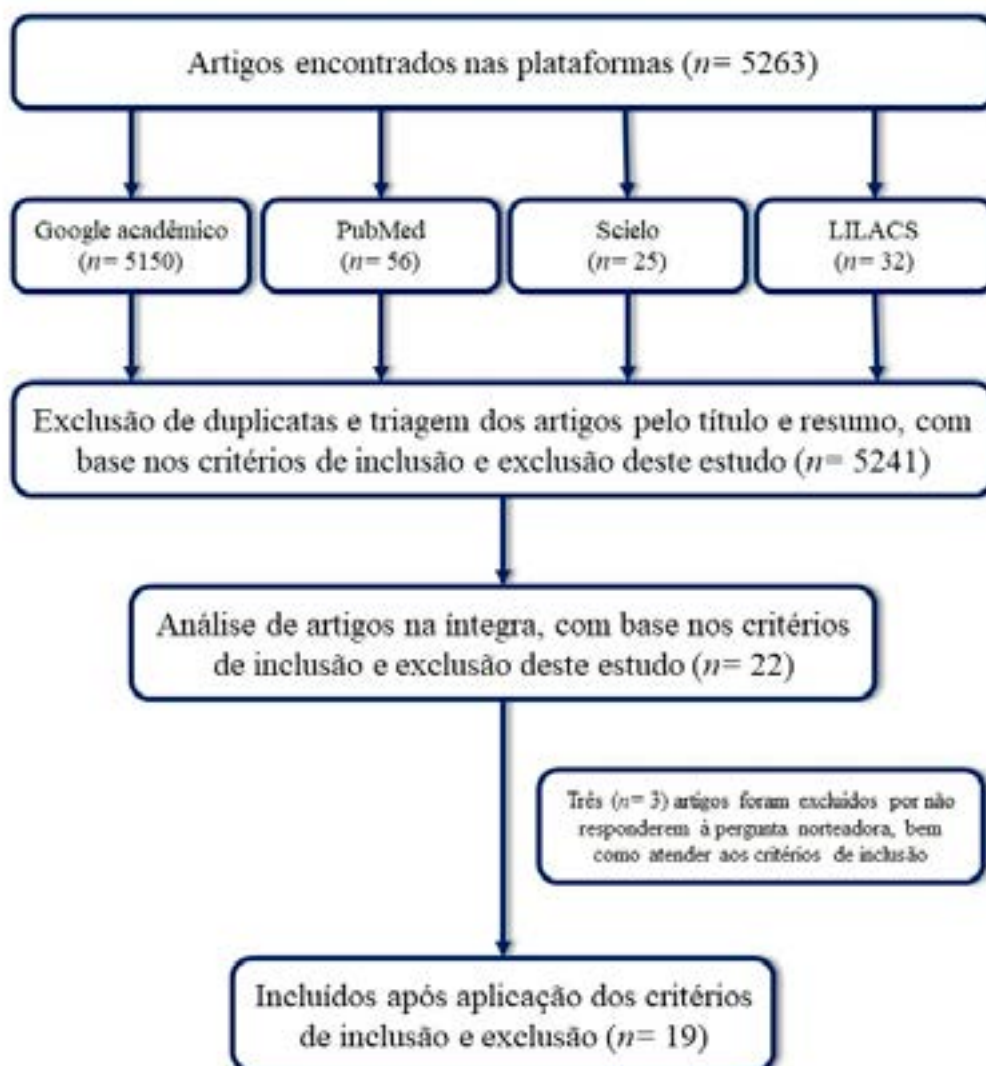


Figura 1: Etapas da seleção dos artigos utilizados nesta revisão narrativa.

Para melhor compreensão dos estudos selecionados nesta pesquisa, foram elaboradas duas tabelas, referentes aos estudos realizados em animais (Tabela 1) e estudos em seres humanos (Tabela 2).

1. Estudos da vacina anticocaina realizados em animais

Foram encontrados 15 estudos referentes aos ensaios pré-clínicos das vacinas anticocaina. Observou-se que a maior parte dos estudos em animais foram realizados nos Estados Unidos ($n= 12$), seguido de Suíça ($n= 1$), Reino Unido ($n= 1$) e Brasil ($n= 1$). O tamanho amostral variou entre 12 e 50 animais estudados. 60% dos estudos foram realizados com ratos ($n= 9$), 26,6% com camundongos ($n= 4$) e 20% com macacos Rhesus ($n= 3$), sendo que um deles abordou, tanto análises de camundongos quanto macacos (Tabela 1).



Tabela 1: Artigos selecionados para compor a presente revisão narrativa, contendo estudos realizados em animais.

ESTUDO		MÉTODO		RESULTADOS		
Autor/ ano/ localidade	Tamanho da amostra	Dosagem	Grupo controle	Descrição dos eventos adversos	Eficácia	Limitações do estudo
BAGASRA <i>et al.</i> , 1992 - Estados Unidos.	28 ratos <i>Fisher</i> machos con-sanguíneos	0,4 mL de cocaína-KLH (contendo 1 mg de cocaína misturada com CFA 1:1 v/v (adjuvante completo de Freund); ou 1 mg de complexo cocaína- proteína KLH (<i>Keyhole limpet hemocyanin</i>), misturado com CFA 1:1 v/v	Os animais receberam 0,15 M de solução salina - CFA 1:1 v/v	Formação de grandes quantidades de complexos imunes entre os anticorpos anticocaína e a molécula da cocaína e sua deposição nos glomérulos	50% dos animais do grupo cocaína-KLH e 33% dos animais do grupo imunizado com cocaína parecem resistir ao efeito analgésico da cocaína no sistema nervoso central	Animais imunizados com a dose de 1 µg/mL, podem não ter desenvolvido anticorpos contra a molécula de cocaína
CARRERA <i>et al.</i> , 1995 - Estados Unidos	12 ratos <i>Wistar</i> machos	Cocaína-HCL intraperitoneal (i.p.) (15 mg/kg), 3 dias GNC-KLH i.p. como uma emulsão em adjuvante RIBI (reforços aos 21 e 35 dias)	Cocaína - HCL i.p. (15 mg/kg), 3 dias, depois emulsão contendo apenas KLH (reforços aos 21 e 35 dias)	Não especificado	A resposta ambulatorial à cocaína foi 42% menor no grupo experimental em relação com a pré-imunização, aumento de 30% no controle. No cérebro foram encontrados níveis de cocaína 52% mais baixos no tecido estriado e 77% mais baixos no tecido cerebelar	Não especificado
ETTINGER, ETTINGER & HARLESS, 1997- Estados Unidos	36 ratos fêmeas <i>Long-Evans</i> experimentalmente ingênuos com 9 meses de idade	0,2 mL de cocaína-KLH emulsionada com 0,2 mL de adjuvante completo de Freund (CFA). 2 injeções de reforço com o mesmo imunogênio emulsionado com CFA	Grupo 1: 0,2 mL de KLH-HSAB fotoativado na ausência de cocaína e emulsionado com 0,2 mL de CFA. Grupo 2: 0,2 mL de KLH em solução salina emulsionada com 0,2 mL de CFA (controle de KLH). Ambos grupos: 2 injeções de reforço com o mesmo imunogênio emulsionado com adjuvante de Freund incompleto (IFA)	Não especificado	11 dos 12 animais imunizados (KLH-cocaína) revelaram anticorpos contra a cocaína. 60% do número teórico de moléculas de HSAB em KLH estavam conjugadas com cocaína	Não especificado



CARRERA <i>et al.</i> , 2000 - Estados Unidos	50 ratos <i>Wistar</i> machos (9 ratos excluídos do estudo) totalizando 41 ratos	Primeira injeção: 200 µL do imunoc conjugado (100 µg com base em KLH) e o adjuvante (50 µg) reconstituído em PBS (dose de reforço após 2 semanas) Segunda injeção: GNC-KLH (50 µg) em PBS (150 µL)	Os animais foram submetidos a um protocolo de imunização com KLH sozinho, seguido por dois reforços adicionais, conforme o grupo experimental	Não especificado	A imunização ativa com GNC-KLH preveniu efetivamente a autoadministração de cocaína em 40-60% dos ratos testados	Não especificado
SCHABACKER, KIRSCHBAUM & SEGRE, 2000 - Reino Unido	Camundongos BALB/c	Injeção (i.p.) com 100 µg do conjugado cocaína-KLH ou Ab1-KLH, emulsificado em CFA, após 4 semanas injeção com 100 µg do antígeno emulsionado em IFA. Nas experiências finais, os ratos foram imunizados i.p. com Ab2β-KLH em alúmen (gel de hidróxido de alumínio)	Foi injetado de forma semelhante ao experimental com anticorpo irrelevante. Para verificar os níveis de cocaína no cérebro, camundongos jovens normais não imunizados foram usados como controle	Não especificado	Redução média de 10%, 33% e 36% no nível de cocaína no cérebro de camundongos injetados com K1-4e, K1-4c e a mistura, respectivamente, em relação ao controle. Porcentagem de inibição na diluição do título sérico para K1-4a, K1-4c e K1-KLH foi de 57%, 94% e 89%, respectivamente. A concentração de cocaína no cérebro de camundongos imunizados com o conjugado de cocaína foi significativamente menor do que a dos camundongos de controle (28,5% menor). Reduções significativas também foram obtidas em camundongos imunizados com K1-4c ou a mistura dos quatro Ab2β (31,5% e 22,8%, respectivamente)	Não especificado
KANTAK <i>et al.</i> , 2000 - Suíça	14 ratos machos Crl: (WI) BR.	Estudo de administração passiva: Doses de 4 mg e 12 mg de anticorpo monoclonal anticocaína MO240. Estudo de imunização ativa: Doses do IPC-1010 de 10 µg/0,2 mL de alúmen (gel de hidróxido de alumínio)	Estudo de administração passiva: 12 mg IgG2b (0 mg/kg MO240). Estudo de imunização ativa: Vacinas com gel de hidróxido de alumínio	Não especificado	Queda de 5 a 20% dos valores basais da autoadministração, sob condições de extinção de solução salina, em cada um dos cinco grupos de ratos. Na imunização passiva, o tratamento com a dose mais alta de anticorpo foi mais eficaz na redução do comportamento de autoadministração de cocaína do que o tratamento com a dose mais baixa, já na imunização ativa a vacinação com a vacina contra cocaína IPC-1010 teve um efeito notável na autoadministração de cocaína. Os camundongos imunizados mostraram níveis elevados de cocaína no plasma e níveis reduzidos de cocaína no cérebro, bem como no coração em relação a camundongos não imunizados	Não especificado



CARRERA <i>et al.</i> , 2001 - Estados Unidos	32 ratos <i>Wistar</i> machos	<p>Imunização ativa: injeção i.p. de um bolus de 400 µL de um adjuvante Ribí (MPLTDM) contendo 250 µg de GND-KLH (reforços aos 21 e 35 dias, último sem adjuvante)</p> <p>Imunização passiva: injeção i.v. em bolus de 90 mg/kg do mAb GNC92H2 em PBS, 30 minutos antes do início da sessão de teste</p>	<p>Imunização ativa: injeção i.p. de KLH em 100mM-PBS, pH 7,4 (reforços aos 21 e 35 dias)</p> <p>Imunização passiva: injeção i.v. de IgG de rato de controle em PBS, 30 minutos antes do início da sessão de teste</p>	Não especificado	<p>Imunização ativa: diminuição de 76% na medida ambulatorial (cruzamentos) no grupo experimental em comparação com os valores basais, o efeito máximo foi observado no segundo desafio com uma diminuição de 80% nos cruzamentos.</p> <p>Imunização passiva: diminuição de 69% nos cruzamentos em comparação com a linha de base. Este efeito persistiu em dois desafios adicionais ao longo de 11 dias, com diminuição de 46-47%.</p>	Não especificado
NORMAN <i>et al.</i> , 2009 - Estados Unidos	15 ratos <i>Sprague-Dawley</i> machos	O anticorpo mAb 2E2 anticocaína (120 mg / kg) foi administrado por infusão i.v., utilizando cateter, corresponde a uma dose de 0,8 µmol/kg de 2E2 ou 1,6 µmol/kg de sítios de reconhecimento de cocaína 2E2	O IgG policlonal humano inespecífico (120 mg / kg) foi administrado por infusão intravenosa utilizando de cateter	Não especificado.	2E2 produziu apenas modestos aumentos dependentes da dose (42 e 18%) nas taxas de consumo de cocaína, e estes também diminuíram gradualmente em direção aos valores basais. O 2E2 teve um efeito de longa duração	Não especificado
WEE <i>et al.</i> , 2012 Estados Unidos	40 ratos <i>Wistar</i> machos (9 ratos excluídos do estudo) totalizando 31 ratos	Injeção intramuscular (i.m.) 10 µg de dAd5GNE em um volume de 100 µL, formulado em 20 % de Adjuvlex (Advanced BioAdjuvants; LLC, Omaha, NE)	Foi administrado o mesmo tratamento, mas dAd5GNE foi substituído por dAd5 (não conjugado)	Não especificado	Redução de 66% dos níveis de cocaína no cérebro nos imunizados com dAd5GNE, os níveis de cocaína no soro aumentaram 3,5 vezes. A atividade hiperlocomotora diminuiu em 80%. Esta vacina provocou uma resposta imune humoral robusta e de longa duração em ratos	Não especificado
MAOZ <i>et al.</i> , 2013 - Estados Unidos	5 macacos <i>Rhesus</i> fêmeas (Macaca mulatta), com idade de 5,1 ± 0,6 anos	Injeção i.m. com 100 µg de dAd5GNE em um volume de 0,5 mL, formulado em Adjuvlex 20% (Advanced BioAdjuvants, Omaha, NE), um adjuvante feito com uma lecitina purificada e homopolímero de carbômero	Não vacinado	Os animais não demonstraram efeitos adversos sistêmicos, no local da injeção ou comportamentais	Após a vacinação, quando os títulos de anticorpos anticocaína foram 4×10^5, a redução na ocupação da cocaína, embora significativa, foi de apenas 10%, em contraste, no animal com títulos de anticorpos anticocaína >math>\geq 4 \times 10^5</math>, a ocupação da cocaína foi de apenas 15,6 ± 2,5%; totalizando uma redução de quatro vezes na ocupação média de cocaína	Não especificado



HICKS <i>et al.</i> , 2014 - Estados Unidos	6 macacos <i>Rhesus</i> fêmeas (<i>Macaca mulatta</i>)	Injeção i.m. de vacina dAd5GNE (100 µg, 0,5 mL) formulada em 20% Adjuvex™ (<i>Advanced BioAdjuvants</i> LLC, Omaha, NE)	Os controles receberam placebo	Uma possível reação adversa seria a distribuição alterada de cocaína nas vísceras, após os testes	No soro de animais vacinados, os níveis de cocaína foram reduzidos três vezes em 1 hora, onde é degradada em seus metabólitos. A vacinação com dAd5GNE protegeu significativamente o sistema nervoso central e os órgãos periféricos relevantes da cocaína e dos metabólitos ativos, sem atrasar sua degradação metabólica.	Não especificado
RAMAKRISHNAN <i>et al.</i> , 2014 - Estados Unidos	Camundongos machos BALB/c, 7-8 semanas de idade	Injeção i.m. com uma vacina que consiste em 50 µg de vacina conjugada ((conjugados hidrolisados (BNC, HNC) e não hidrolisados (SNC, SBNC)) em 100 µL de PBS (fosfato com salina tamponada) misturado com 750 µg de alumínio (gel de hidróxido de alumínio)	Não especificado	Não especificado	O valor da concentração inibitória de cocaína de 50% (IC50) para anticorpos SBNC (2,8 µM) foi significativamente melhor do que os anticorpos SNC (9,4 µM) quando o respectivo hapteno-B-SA foi usado como substrato.	Durante a conjugação química dos haptenos HNC e BNC às proteínas carreadoras, o grupo 2β metil éster foi hidrolisado
WETZEL, ZHANG & NORMAN, 2017 - Estados Unidos	Camundongos <i>Swiss-Webster</i> machos adultos	Os camundongos foram tratados com anticorpo monoclonal humanizado anticocaína humanizado recombinante (mAb), h2E2, ou veículo e, em seguida, injetados com uma dose equimolar de cocaína.	Injeção com h2E2 (120 mg/kg) ou veículo (PBS)	Não especificado	As concentrações plasmáticas aumentaram significativamente de $593 \pm 71,2$ nmol/L em camundongos do grupo controle para 14.026 ± 3.734 nmol/L em animais tratados. A área sob a curva de concentração de tempo diminuiu de 85% na presença de h2E2. As concentrações de pico no cérebro foram significativamente mais baixas na presença do anticorpo (4.146 ± 448 nmol/L em camundongos controle e 650 ± 344 em camundongos com h2E2)	Não especificado

HAVLICEK <i>et al.</i> , 2020 – Estados Unidos	Camundongos Balb/c e 16 macacos verdes africanos	Camundongos: 4 µg de dAd5GNE e 20% de Adjuvlex™ por 50 µL de injeção intramuscular Macacos: 50 a 200 µg de dAd5GNE e 20% de Adjuvlex™ por 500 µL de injeção intramuscular	Imunizados com PBS e 20% de Adjuvlex™	Não especificado	Redução de 55% dos níveis de cocaína no cérebro de camundongos vacinados. Após 3 doses diárias de cocaína, os vacinados tinham 64% menos cocaína no cérebro do que o controle. 80% do controle, tiveram uma convulsão induzida por cocaína e apenas 10% dos animais vacinados tiveram convulsão. A vacina produziu um alto título de anticorpos anticocaína em primatas não humanos e 57% de redução dos níveis de cocaína no putâmen destes animais	Não especificado
AUGUSTO <i>et al.</i> , 2021 - Brasil	Ratos fêmeas e machos <i>Sprague-Dawley</i> , com 6 semanas	Injeção i.p. de 0,5 mL de uma solução homogeneizada da vacina nos dias 0, 7, 21 e 42, sendo a primeira dose de GNE KLH homogeneizada em CFA e doses de reforço de GNE-KLH homogeneizado em IFA	Ratas tratadas com placebo, sendo a primeira dose de KLH homogeneizada em CFA e doses de reforço de KLH homogeneizadas em IFA	Não especificado	Os títulos médios de IgG e IgM anticocaína foram significativamente maiores no grupo vacinado do que no grupo tratado com placebo. Os títulos médios de IgG anticocaína no desmame foram significativamente maiores na prole do grupo tratado com vacina do que na prole do grupo tratado com placebo	Amostra pequena. O adjuvante de Freund não é aprovado para uso humano

Fonte: Artigos encontrados nas plataformas de pesquisa científica.

Legenda: CFA: adjuvante completo de Freund; IFA: adjuvante incompleto de Freund; M: molar; v: volume; ml: mililitro; µL: microlitro; mg: miligrama; kg: kilograma; µg: micrograma; i.p.: intraperitoneal; i.v.:intravenosa; i.m.: intramuscular; <: menor; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; nmol: nanomol; L: litro; °C: graus Celsius; SNC: sistema nervoso central.

Os estudos expostos na Tabela 1 analisaram vacinas com diferentes tipos de haptenos (moléculas pequenas que somente causam resposta quando ligadas a outras substâncias), incluindo a própria molécula de cocaína, GNC, GND, GNE, BNC, entre outros – haptenos utilizados para a síntese das vacinas anticocaína.

As vacinas que utilizaram a própria cocaína como hapteno e KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin*) como molécula carreadora, foram objeto de três estudos nesta revisão (BAGASRA *et al.*, 1992; ETTINGER *et al.*, 1997; SCHABACKER *et al.*, 2000). Tanto Bagasra *et al.* (1992) quanto Ettinger *et al.* (1997), demonstraram que a imunização com o complexo cocaína-KLH foi eficaz em atenuar os efeitos analgésicos da cocaína nos

ratos de laboratório e que os anticorpos produzidos eram específicos para a cocaína. Este último estudo identificou ainda que os anticorpos anticocaína previnem os efeitos da cocaína em neurônios periféricos e centrais nos animais analisados.

O terceiro estudo, realizado por Schabacker *et al.* (2000) verificou que a vacinação convencional com cocaína-KLH e demonstrou que a resposta induzida por anticorpos anti-idiotípicos anticocaína (Ab2β) (anticorpos que reagem com determinantes estruturais individuais na região que varia em outros anticorpos), principalmente pelo K1–4c, foi suficiente para reduzir significativamente o nível de cocaína que atingiu o cérebro após administração da droga em comparação



com o nível de cocaína encontrado no cérebro de animais de controle imunizados com anticorpos irrelevantes.

Outros dois estudos (CARRERA *et al.*, 1995; CARRERA *et al.*, 2000) analisaram vacinas com o hapteno GNC, associado a molécula carreadora KLH, utilizando ratos *Wistar* como animais de experimentação. Carrera *et al.* (1995) identificaram que a imunização ativa com GNC-KLH suprimiu a atividade locomotora e o comportamento estereotipado em ratos induzidos por cocaína, de forma que, a imunização pode promover o bloqueio das ações dessa droga, impedindo-a de entrar no sistema nervoso central (SNC).

Em 2000, Carrera e colaboradores observaram que a aplicação de GNC-KLH preveniu efetivamente o restabelecimento da autoadministração de cocaína após uma única infusão de cocaína, e este efeito foi sustentado em 40-60% dos ratos tratados. O aumento significativo na taxa de resposta na disponibilidade de cocaína livre no grupo imunizado, sugere que os títulos de anticorpos têm uma capacidade de bloqueio limitada na presença de acesso ilimitado à droga, resultando na necessidade de uma dose mais alta da droga para atingir um nível de reforço de cocaína no SNC. Este aumento da taxa de resposta, provavelmente reflete uma diminuição nas propriedades de reforço da cocaína em virtude do antagonismo dos anticorpos.

Já o estudo de Carrera *et al.* (2001) buscou analisar os efeitos da imunização com o imunoconjugado de cocaína de segunda geração GND-KLH ou com o anticorpo anticocaína mAb GNC92H2, avaliando um modelo de atividade locomotora aguda induzida pela cocaína. Tanto a imunização passiva (imunização com anticorpos prontos) quanto ativa (imunização que estimula a produção de anticorpos pelo próprio organismo), promoveram redução significativa no efeito da cocaína, porém a imunização passiva obteve um efeito de diminuição máximo maior (80%) que a passiva (46-47%). Os resultados indicaram que esses

agentes imunofarmacoterapêuticos, têm potencial significativo de bloqueio da cocaína e, portanto, poderiam oferecer uma estratégia eficaz para o tratamento do abuso de cocaína.

Outros exemplos de imunização passiva estudadas utilizaram anticorpos monoclonais (KANTAK *et al.*, 2000; NORMAN *et al.*, 2009; WETZEL *et al.*, 2017). Os resultados dos experimentos realizados por Kantak *et al.* (2000) demonstraram pontos importantes em relação a dosagem da administração passiva usando o anticorpo monoclonal anticocaína MO240 e da imunização ativa para examinar a eficácia da vacina contra cocaína IPC-1010. Os autores concluíram que o antagonismo da autoadministração de cocaína em uma série de doses, seriam viáveis após a imunização com a vacina IPC-1010, desde que os níveis de anticorpos sejam de uma concentração suficiente.

Por outro lado, Norman *et al.* (2009) e Wetzel *et al.* (2017) analisaram o anticorpo monoclonal anticocaína humanizado (mAb), sendo que o primeiro estudo analisou este anticorpo em sua forma normal (2E2) e o segundo em sua forma recombinante (h2E2). Norman *et al.* (2009) identificaram que 2E2 teve um efeito de longa duração na reintegração induzida pela cocaína (*priming*), o que pode prever sua eficácia como uma imunoterapia para o abuso de cocaína. Enquanto Wetzel *et al.* (2017) assumiram um modelo no qual h2E2 pode se ligar à cocaína e que o complexo h2E2-cocaína não entra no cérebro, mas se distribui entre os compartimentos central e periférico. Os autores puderam concluir que o mAb aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de cocaína com uma diminuição significativa concomitante na concentração cerebral.

Quatro estudos (WEE *et al.*, 2012; MAOZ *et al.*, 2013; HICKS *et al.*, 2014; HAVLICEK *et al.*, 2020) analisaram a vacina dAd5GNE, que utiliza um vetor de transferência de gene de adenovírus de sorotipo 5 (Ad5) interrompido acoplado a um hapteno de cocaína de terceira geração,



denominado GNE.

No estudo de Wee *et al.* (2012) foi testada a eficácia da vacina contra cocaína (dAd5GNE) em antagonizar comportamentos relacionados à dependência da cocaína em ratos. Os animais vacinados adquiriram a autoadministração de cocaína, mas mostraram menos motivação para auto administrar a cocaína em um esquema de proporção progressiva do que os ratos do grupo controle. Quando a cocaína não estava disponível em uma sessão, os ratos de controle exibiram uma resposta de "explosão de extinção", correspondendo a ratos com alto consumo de cocaína, enquanto os ratos vacinados não. Adicionalmente, quando preparados com cocaína, os ratos vacinados não voltaram a responder, sugerindo um bloqueio do comportamento de busca de cocaína.

Maoz *et al.* (2013) e Hicks *et al.* (2014) analisaram a imunização de macacos *Rhesus*. Apesar do primeiro estudo ter identificado que administração da vacina dAd5GNE induziu a produção de altos títulos de anticorpos anticocaína nestes animais, em humanos, o efeito recompensador percebido ou "alto" da cocaína ocorre quando há mais de 47% de ocupação do transportador da dopamina (DAT) pela cocaína, e os animais vacinados mostraram redução na ocupação de cocaína para níveis menores que 20%, significativamente abaixo do limite. Já Hicks *et al.* (2014) mencionam em seu estudo que dAd5GNE seria capaz de sequestrar a cocaína, e seus resultados identificaram que o sequestro de cocaína por dAd5GNE para o sangue não apenas impediu o acesso da cocaína ao SNC, mas também limitou o acesso da droga e de seus metabólitos a outros órgãos sensíveis à cocaína. Os níveis de cocaína no sangue de animais vacinados diminuíram rapidamente, não prolongando os níveis da droga no sangue.

O estudo promovido por Havlicek *et al.* (2020) demonstrou que a vacina dAd5GNE induz a produção de altos níveis de anticorpos anticocaína, que bloqueiam

a cocaína de atingir o SNC de camundongos, ratos e primatas não humanos. Nestes modelos, a vacinação reduziu a hiperatividade induzida pela cocaína e diminuiu com sucesso a autoadministração de cocaína em animais viciados. Além disso, a imunização com dAd5GNE impediu o acesso da cocaína aos órgãos periféricos não restritos pela barreira hematoencefálica e foi eficaz mesmo no contexto da imunidade ao Ad5 pré-existente, que é prevalente na população humana.

Ramakrishnan *et al.* (2014) buscaram discutir três haptenos de cocaína diferentes: hexil-norcocaína (HNC), bromoacetamido butil-norcocaína (BNC) e succinil-butyl-norcocaína (SBNC). Os camundongos imunizados com esses haptenos conjugados com proteínas imunogênicas, produziram anticorpos anticocaína de alto título. No entanto, durante a conjugação química dos haptenos HNC e BNC às proteínas carreadoras, o grupo 2 β metil éster é hidrolisado e a imunização de camundongos com essas vacinas conjugadas produziu anticorpos que se ligam à cocaína e ao metabólito inativo de benzoilecgonina. Enquanto no caso da vacina conjugada SBNC, a hidrólise do éster metílico não pareceu ocorrer, levando a anticorpos com alta especificidade para cocaína em relação ao BE. Embora se tenha observado especificidade semelhante com um hapteno SNC, a diferença marcante é que SBNC carrega uma carga positiva no átomo de nitrogênio do tropano e, portanto, espera-se que haja uma melhor ligação da cocaína.

O último estudo, exposto na Tabela 1, utilizou o hapteno GNE associado a proteína carreadora KLH (AUGUSTO *et al.*, 2021). Esta pesquisa analisou a vacinação pré-gestacional de ratas com a vacina GNE-KLH, identificando elevada produção e altos títulos de anticorpos anticocaína (IgG) durante o período gestacional. Comparado às mães vacinadas com placebo, as mães tratadas com a vacina e posteriormente submetidas ao contato com a cocaína, apresentaram maior tamanho da ninhada no trabalho de parto e desmame, demonstrando assim, o efeito

protetor que a vacina GNE-KLH pode desempenhar em relação a exposição pré-natal à cocaína. Este estudo avaliou ainda que o leite da mãe continha IgG anticocaína, e a prole das mães vacinadas apresentaram títulos de IgG anticocaína até o sétimo dia após o desmame, fazendo com que os filhotes apresentassem menores efeitos locomotores induzidos pela cocaína, indicando que o efeito protetor do anticorpo da mãe pode se estender à prole.

2. Estudos da vacina anticocaína realizados em seres humanos

Nos estudos com seres humanos, os quatro artigos selecionados foram realizados nos Estados Unidos. O tamanho amostral destes estudos apresentou variação entre 15 e 300 pacientes estudados, sendo estes indivíduos dependentes de cocaína do sexo masculino ou mulheres impossibilitadas de engravidar. A faixa etária estudada foi de 23 a 50, com variação de ± 5 anos de idade (Tabela 2).

Tabela 2: Lista de artigos selecionados para compor a presente revisão narrativa, contendo estudos realizados em seres humanos.

ESTUDO		MÉTODO		RESULTADOS		
Autor/ ano/ localidade	Tamanho da amostra	Dosagem	Grupo controle	Descrição dos eventos adversos	Eficácia	Limitações do estudo
MARTELL <i>et al.</i> , 2005 - Estados Unidos	18 indivíduos dependentes de cocaína. 16 completaram o estudo	10 indivíduos (grupo de dose total de 400 µg) receberam injeções da vacina TA-CD de 4 a 100 µg ao longo de 8 semanas. 8 indivíduos (grupo de dose total de 2.000 µg) receberam 5 a 400 µg de vacinações ao longo de 12 semanas	Sem grupo controle	Reações no local da injeção, sintomas respiratórios superiores e gastrointestinais. Também foi relatado a presença de cefaleia em 100% dos indivíduos do grupo de 400 µg e 14% no grupo de 2000 µg	O grupo de dose mais alta, usou menos cocaína (29%) e teve um título de anticorpo de pico médio mais alto do que o grupo de dose mais baixa (56%). 89% do grupo de baixa dose e 43% do grupo de alta dose apresentaram recaídas, porém a maioria relatou uma atenuação dos efeitos eufóricos usuais no intervalo do estudo (63% nos grupos de 400 µg e 100% nos grupos de 2.000 µg), no fim do estudo, 100% destes indivíduos relataram uma atenuação dos efeitos eufóricos usuais da cocaína	Os participantes do estudo não foram cedados. A variação individual na produção de anticorpos. Uso de outra droga com efeitos semelhantes em caso de recaída, podendo oprimir a cinética de saturação do anticorpo. Esses anticorpos não reduzem o desejo por drogas induzido pelo estresse. A abstinência de longo prazo não foi avaliada.
MARTELL <i>et al.</i> , 2009 - Estados Unidos	115 indivíduos mantidos com metadona (18-46 anos). 94 indivíduos completaram o ensaio	5 vacinações de 360 µg de vacina ativa TA-CD	Injeções placebo (solução salina e hidróxido de alumínio) intramusculares de 0,5 mL	Endurecimento e sensibilidade no local da injeção, sensação de frio, ondas de calor, hiperidrose e náuseas	Os indivíduos vacinados com alto nível de IgG, tiveram significativamente mais amostras de urina livre de cocaína do que aqueles com níveis baixos de IgG e os do grupo placebo (45% vs 35%). A proporção de indivíduos com uma redução de 50% no uso de cocaína foi significativamente maior nos indivíduos com um alto nível de IgG do que com um baixo nível de IgG (53% vs 23%)	Embora as respostas de anticorpos de longa duração descritas na imunologia clássica fossem desejáveis, os adjuvantes potentes (por exemplo, adjuvante completo de Freund) usados em animais experimentais são muito tóxicos para humanos



HANEY <i>et al.</i> , 2010 - Estados Unidos	15 indivíduos (21-45 anos), dependência de cocaína	Duas doses da vacina de TA-CD (82 µg e 360 µg) administradas nas semanas 1, 3, 5 e 9.	Sem grupo controle	Algumas queixas relatadas foram: dor no local da injeção, dor muscular transitória (após levantamento de peso) e parestesia transitória na mão oposta ao braço vacinado. Um participante apresentou um EKG anormal.	Os indivíduos na metade superior da produção de anticorpos tiveram uma redução imediata (\cong 4 minutos após consumir cocaína) e robusta (55-81%) nas classificações de Bom Efeito de Drogas e Qualidade da Cocaína, enquanto aqueles na metade inferior mostraram apenas uma atenuação não significativa (6-26%).	Varição individual na formação de anticorpos. O momento do pico de produção de anticorpos não era conhecido quando o estudo foi desenhado em 2001.
KOSTEN <i>et al.</i> , 2014 - Estados Unidos	300 homens e mulheres dependentes de cocaína (18 e 55 anos)	Cinco vacinações lineares de 0,5 mg de 400 µg de vacina ativa (TA-CD) nas semanas 1, 3, 5, 9 e 13	Vacina placebo nas semanas 1, 3, 5, 9 e 13	A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados. Os eventos graves emergentes do tratamento incluíram 29 hospitalizações, duas foram considerados possivelmente relacionados à vacina	Após a semana 8, mais indivíduos vacinados do que placebo alcançaram abstinência por pelo menos 2 semanas (24% vs 18%). O grupo de IgG alta, teve maior número de urinas livres de cocaína nas últimas 2 semanas de tratamento, mas não houve diferença significativa	Não especificado

Fonte: Artigos encontrados nas plataformas de pesquisa científica.

Legenda: µg: micrograma; mL: mililitro; IgG: imunoglobulina G; vs: versus; \cong : aproximadamente; p: nível de significância; <: menor

Os quatro estudos de fase clínica expostos na Tabela 2 avaliaram a imunização com a vacina TA-CD, produzida a partir de uma succinilnorcocaína ligada covalentemente a um transportador de proteína da subunidade B da toxina da cólera recombinante.

Martell *et al.* (2005) observaram que 16 dos 18 indivíduos que completaram o estudo para avaliar a imunogenicidade e eficácia clínica da vacina humana contra cocaína (TA-CD), não apresentaram eventos adversos graves e a vacina foi bem tolerada. Apesar da recaída em ambos os grupos, a maioria relatou uma atenuação dos efeitos eufóricos usuais da cocaína nos momentos de acompanhamento de seis meses (63% nos grupos de 400 µg e 100% nos grupos de 2.000 µg). Assim, os autores concluíram que a vacina conjugada contra cocaína foi bem tolerada e os anticorpos específicos para cocaína persistiram por, pelo menos,

seis meses. A probabilidade de usar cocaína diminuiu 40% em indivíduos que receberam o esquema de vacinação mais intenso.

Em 2009, Martell *et al.* realizaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo de Fase IIb com 115 indivíduos dependentes de cocaína e opióides. A maioria fumava crack junto com maconha (18%), álcool (10%) e opióides sem receita (44%). Os resultados deste estudo indicaram que os indivíduos vacinados alcançaram níveis elevados (\geq 43 µg/mL) de anticorpos IgG anticocaína, associado ao uso de cocaína significativamente reduzido, mas apenas 38% dos vacinados atingiram esses níveis de IgG e tiveram apenas dois meses de bloqueio de cocaína adequado. Portanto, se faz necessário o desenvolvimento de vacinas mais efetivas e reforços melhores.

Por sua vez, Haney *et al.* (2010) ao buscarem medir a



relação entre os títulos de anticorpos e os efeitos da cocaína fumada nas avaliações de intoxicação, desejo e efeitos cardiovasculares, verificaram que os níveis de pico de anticorpos no plasma, que eram altamente variáveis, previram significativamente os efeitos da cocaína. O relato do uso de cocaína enquanto os participantes estavam em regime ambulatorial tendeu a diminuir em função do título de anticorpos ($p < 0,12$). Em contraste, níveis mais altos de anticorpos previram taquicardia induzida por cocaína significativamente maior. Desta forma, foi possível concluir que a vacina TA-CD diminuiu substancialmente os efeitos intoxicantes da cocaína fumada naqueles que geraram anticorpos suficientes.

O estudo desenvolvido por Kosten *et al.* (2014) teve como objetivo avaliar a imunogenicidade, eficácia e segurança da vacina TA-CD para dependência de cocaína, a partir de um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo de Fase III. Os autores observaram ao término do estudo que apesar de após a semana 8 a abstinência e urina livre de cocaína fosse maior no grupo imunizado e com IgG alta, durante as 16 semanas completas, as taxas de urina positiva para cocaína não mostraram nenhuma diferença significativa entre os três grupos analisados (placebo, alto, baixo IgG). Desta forma, os autores puderam concluir que a vacina foi segura, mas sua eficácia foi replicada apenas parcialmente, como no estudo anterior com base na retenção e obtenção de abstinência.

DISCUSSÃO

Por não existir um medicamento específico para o tratamento da dependência química, a estratégia imunológica é um dos tratamentos mais promissores na área (KINSEY *et al.*, 2014). No caso da cocaína, o desenvolvimento dessa estratégia é extremamente importante uma vez que, esta é uma substância ilícita altamente consumida no mundo, além da probabilidade de desenvolver dependência a esta

droga ser de 16% entre indivíduos que a utilizam uma vez (PIANCA *et al.*, 2014).

Os estudos pré-clínicos expostos na presente revisão utilizaram diferentes haptenos na produção das vacinas anticocaína. Dentre esses haptenos, a própria cocaína pôde ser utilizada, visto que apesar de ser uma molécula estranha ao organismo, não possui peso molecular e complexidade química necessários para induzir uma resposta imunológica considerável. Apesar de não ser imunogênica, quando utilizada com um carreador, pode induzir resposta imunológica, aos quais muitos pacientes demonstraram atingir níveis de anticorpos suficientes para bloquear os efeitos rápidos da cocaína. Vale ressaltar que níveis mínimos de anticorpos podem ser alcançados em doses repetidas complementados à terapia motivacional (ORSON *et al.*, 2014).

Gallacher (1994), ao analisar o estudo realizado por Bagasra *et al.* (1992), exposto anteriormente nesta revisão, observou que as moléculas de Mr <1000 (haptenos) não são capazes de gerar uma resposta imune e devem ser ligadas covalentemente a moléculas transportadoras imunogênicas maiores, para que os anticorpos sejam obtidos com sucesso. Isso ocorre porque a cocaína é uma molécula muito pequena (Mr303) e não se espera que gere uma resposta imunológica. As evidências encontradas nos estudos de Bagasra *et al.* (1992) demonstraram que a cocaína associada à hemocianina forneceu um imunógeno não convincente.

Dentre os outros haptenos derivados da modificação da cocaína (GNE, GNC, GND), o GNE é o que possui maior estabilidade química, sendo um dos haptenos mais empregados em estudos pré-clínicos (KIMISHIMA *et al.*, 2016). Nesta revisão, percebeu-se que a imunização por dAd5GNE (GNE associado a um adenovírus) foi altamente eficaz, visto que foi capaz de produzir altos títulos de anticorpos anticocaína em animais experimentais, que persistiram após os



desafios de cocaína, continuando a proteger o SNC do uso diário repetido de cocaína, além de inibir a toxicidade induzida pela droga. Com base nesses resultados, é possível inferir que, se dAd5GNE produzir altos títulos de anticorpos anticocaína equivalentes em pacientes humanos, a vacina provavelmente será eficaz no contexto de uso diário moderado de cocaína e consumo dessa droga em altas doses (HAVLICEK *et al.*, 2020; LOWELL *et al.*, 2020).

Outro ponto importante em relação as vacinas que utilizaram o GNE, foi obtido no estudo desenvolvido por Augusto *et al.* (2021), o primeiro estudo pré-clínico a avaliar a prevenção a exposição pré-natal à cocaína usando a vacina anticocaína (GNE-KLH). A cocaína é capaz de atravessar a barreira placentária materna e hematoencefálica fetal (BENOWITZ, 1993), podendo causar uma série de eventos adversos tanto na mãe quanto no feto, tais como: vasoconstrição generalizada, hipóxia, deslocamento de placenta e parto prematuro (SANTOS *et al.*, 2018). Este estudo indica que GNE-KLH possui potencial para ser utilizado como uma estratégia imunológica para proteção intrauterina à exposição à cocaína (AUGUSTO *et al.*, 2021).

Já em relação aos estudos clínicos, a vacina TA-CD foi objeto dos quatro estudos incluídos nesta revisão. A vacina produz anticorpos de cocaína, que sequestram a cocaína no soro retardando a entrada da mesma no cérebro. Esta vacina ataca diretamente a cocaína, e não causa ações no sistema nervoso, como outras estratégias que vinham sendo desenvolvidas. Nos ensaios realizados, a vacina apresentou boa tolerância e não demonstrou eventos adversos graves. Um parâmetro importante a ser discutido é se a vacina poderá ser utilizada por adolescentes, gestantes, e outros grupos que ainda não se tornaram dependentes da cocaína (REIS, LARANJEIRA, 2006).

Apesar de ainda nenhuma vacina anticocaína ter sido aprovada para uso pelo FDA, em virtude do não atendimento aos critérios definidos para eficácia,

pesquisadores têm realizado novos estudos que atentem para a segurança do paciente. Entretanto, para levar essa abordagem adiante, o estigma e as finanças têm tornado esse processo lento.

Por fim, entre as limitações encontradas nos estudos para o desenvolvimento de uma vacina anticocaína efetiva, em relação aos ensaios pré-clínicos tem-se: o valor de determinada dose de uma vacina cocaína-KLH pode não ter induzido a produção de anticorpos contra a molécula de cocaína; durante a conjugação química dos haptenos HNC e BNC às proteínas carreadoras, o grupo 2 β metil éster foi hidrolisado, fazendo com que os anticorpos desenvolvidos possam se ligar à cocaína e ao metabólito inativo de benzoilecgonina; baixo número amostral; e o uso do adjuvante de Freund na produção de uma vacina GNE-KLH, visto que o mesmo não é aprovado para uso humano.

Além disso, em relação às limitações dos artigos (ensaios clínicos) utilizados para compor a presente revisão, destacam-se: não haver cegamento em relação aos participantes do estudo; a variação individual na produção de anticorpos; o uso de outra droga com efeitos semelhantes em caso de recaída, podendo oprimir a cinética de saturação do anticorpo; anticorpos produzidos após a imunização não reduzem o desejo por drogas induzido pelo estresse; não foi avaliada a abstinência de longo prazo; e também a toxicidade do adjuvante de Freund a humanos. No entanto, esta pesquisa pode contribuir significativamente para aumentar o conhecimento acerca do desenvolvimento da vacina anticocaína, sendo importante para indicar a necessidade de novos estudos, a fim de que seja possível, tanto o desenvolvimento quanto a viabilidade de vacinas seguras e eficazes para a população.

CONCLUSÃO

Atualmente, ainda não há métodos consistentes ou uma farmacoterapia com evidência sólida para o tratamento da dependência pela cocaína e, ainda, os indivíduos que fazem uso indevido dessa droga



estão sujeitos a recaídas. Tendo em vista esse sério problema de saúde pública, há pesquisas visando o desenvolvimento de uma vacina anticocaína.

Portanto, os estudos expostos nesta revisão narrativa, tanto pré-clínicos quanto clínicos, demonstraram que a imunofarmacoterapia pode ser um meio promissor para explorar novos tratamentos para o abuso de cocaína, fornecendo uma possível alternativa no tratamento da dependência de drogas. Apesar das limitações apresentadas nos estudos com seres humanos abordados nesta revisão (principalmente o baixo número amostral), os resultados apontam segurança e eficácia das vacinas já testadas. No entanto, são necessários mais estudos, com ensaios clínicos randomizados aumentando o número amostral, a fim de garantir a comprovação da segurança e eficácia desta nova opção terapêutica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ/CCO) pelo apoio e suporte. O presente trabalho foi realizado com o apoio e financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

AUGUSTO, P.S.A.; PEREIRA, R.L.G.P.; CALIGIORNE, S.M.; SABATO, B.; ASSIS, B.R.D.; SANTO, L.P.E. The GNE-KLH anti-cocaine vaccine protects dams and offspring from cocaine-induced effects during the prenatal and lactating periods. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 12, p. 7784–7791, 2021. DOI: 10.1038/s41380-021-01210-1.

BAGASRA, O.; FORMAN, L.J.; HOWEEDY, A.; WHITTLE,

P. A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis. **Immunopharmacology**, v. 23, n. 3, p. 173-9, 1992. DOI: 10.1016/0162-3109(92)90023-6.

BECKER, P; RAZZOUK, D. Direct healthcare costs and their relationships with age at start of drug use and current pattern of use: a cross-sectional study. **São Paulo Medical Journal**, v. 139, n. 1, p. 18-29, 2021. DOI: 10.1590/1516-3180.2020.0115.R1.21102020.

BENOWITZ, N. L. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. **Pharmacology & Toxicology**, v. 72, n. 1, p. 3-12, 1993. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1993.tb01331.x.

BASTOS et al. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). **III Levantamento Nacional Sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira**. Rio de Janeiro, 2017.

BREMER, P. T.; JANDA, K. D. Conjugate Vaccine Immunotherapy for Substance Use Disorder. **Pharmacological Reviews**, v. 69, n. 3, p. 298-315, 2017. DOI: 10.1124/pr.117.013904.

CARFORA, A.; CASSANDRO, P.; FEOLA, A.; LA SALA, F.; PETRELLA, R.; BORRIELLO, R. Ethical Implications in Vaccine Pharmacotherapy for Treatment and Prevention of Drug of Abuse Dependence. **Journal of Bioethical Inquiry**, v. 15, p. 45-55, 2018. DOI: 10.1007/s11673-017-9834-5.

CARRERA, M.R.A.; ASHLEY, J.A.; ZHOU, B.; WIRSCHING, P.; KOOB, G.F.; JANDA, K.D. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. **Nature**, v. 378, n. 6558, p. 727-730, 1995. DOI: 10.1007/s11673-017-9834-5.

CARRERA, M.R.A.; ASHLEY, J.A.; ZHOU, B.; WIRSCHING, P.; KOOB, G.F.; JANDA, K.D. Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 97, n. 11, p. 6202-6206, 2000. DOI: 10.1073/pnas.97.11.6202.

CARRERA, M.R.A.; ASHLEY, J.A.; ZHOU, B.; WIRSCHING, P.;



KOOB, G.F.; JANDA, K.D. A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 98, n. 4, p. 1988-1992, 2001. DOI: 10.1073/pnas.98.4.1988.

ELIAS, C.S.R.; DA SILVA, L.A.; MARTINS, M.T.S.L.; RAMOS, N.AP.; DE SOUZA, M.G.G.; HIPÓLITO, R.L. Quando chega o fim? Uma revisão narrativa sobre terminalidade do período escolar para alunos deficientes mentais. **SMAD Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, v. 8, n. 1, p. 48-53, 2012. DOI: 10.11606/issn.1806-6976.v8i1p48-53.

ETTINGER, R.H.; ETTINGER W.F.; HARLESS W.E. Active immunization with cocaine-protein conjugate attenuates cocaine effects. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 58, n.1, p. 215-20, 1997. DOI: 10.1016/s0091-3057(97)00005-1.

GALLACHER G. A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis? **Immunopharmacology**, v. 27, n. 1, p. 79-84, 1994. DOI: 10.1016/0162-3109(94)90009-4.

HANEY, M.; GUNDERSON, E.W.; JIANG, H.; COLLINS, E.D.; FOLTIN, R.W. Cocaine-Specific Antibodies Blunt the Subjective Effects of Smoked Cocaine in Humans. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 1, p. 59-65, 2010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.031.

HAVLICEK, D.F.; ROSENBERG, J.B.; DE, B.P.; HICKS, M.J.; SONDHAI, D.; KAMINSKY, S.M.; CRYSTAL, R.G. Cocaine vaccine dAd5GNE protects against moderate daily and high-dose "binge" cocaine use. **Plos One**, v. 15, n. 11, e0239780, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.023978.

HICKS, M.J.; KAMINSKY, S.M.; DE, B.P.; ROSENBERG, J.B.; EVANS, S.M.; FOLTIN, R.W.; ANDRENYAK, D.M.; MOODY, D.E.; KOOB, G.F.; JANDA, K.D.; ARBONA, R.J.R.; LEPHERD, M.L.; CRYSTAL, R.G. Fate of systemically administered cocaine in nonhuman primates treated with the dAd5GNE anticocaine vaccine. **Human Gene Therapy. Clinical Development**, v. 40, n. 9, 2014. DOI: 10.1089/humc.2013.231.

KANTAK, K.M.; COLLINS, S.L.; LIPMAN, E.G.; BOND, J.; GIOVANONI, K.; FOX, B.S. Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. **Psychopharmacology**, v. 148, n. 3, p. 251-62, 2000. DOI: 10.1007/s002130050049.

KIM, S.; PARK, T. Acute and chronic effects of cocaine on cardiovascular health. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 3, p. 584-606, 2019. DOI: 10.3390/ijms20030584.

KIMISHIMA, A.; WENTHUR, C.J.; EUBANKS, L.M.; SATO, S.; JANDA, K.D. Cocaine Vaccine Development: evaluation of carrier and adjuvant combinations that activate multiple toll-like receptors. **Molecular pharmaceutics**, v. 13, n. 11, p. 3884-3890, 2016. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00682.

KINSEY, B. Vaccines against drugs of abuse: where are we now? **Therapeutic Advances in Vaccines**, v. 2, n. 4, p. 106-117, 2014. DOI: 10.1177/2051013614537818.

KOSTEN, T. R.; DOMINGO, C.B.; SHORTER, D.; ORSON, F.; GREEN, C.; SOMOZA, E.; SEKERKA, R.; LEVIN, F.R.; MARIANI, J.J.; STITZER, M.; TOMPKINS, D.A.; ROTROSEN, J.; THAKKAR, V.; SMOAK, B.; KAMPMAN, K. Vaccine for cocaine dependence: a randomized double-blind placebo-controlled efficacy trial. **Drug and alcohol dependence**, v.1, n. 140, p.42-47, 2014. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.04.003.

LOWELL, J. A.; DIKICI, E.; JOSHI, P.M.; LANDGRAF, R.; LEMMON, V.P.; DAUNERT, S.; IZENWASSER, S.; PIROUZ, D. Vaccination against cocaine using a modifiable dendrimer nanoparticle platform. **Vaccine**, v. 38, n. 50, p. 7989-7997, 2020. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.10.041.

MAOZ, A.; HICKS, M.J.; VALLABHJOSULA, S.; SYNAN, M.; KOTHARI, P.J.; DYKE, J.P.; BALLON, D.J.; KAMINSKY, S.M.; DE, B.P.; ROSENBERG, J.B.; MARTINEZ, D.; KOOB, G.F.; JANDA, K.D.; CRYSTAL, R.G. Adenovirus capsid-based anti-cocaine vaccine prevents cocaine from binding to the nonhuman primate CNS dopamine transporter. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 11, p. 2170,



2013. DOI: 10.1038/npp.2013.114.

MARTELL, B.A.; MITCHELL, E.; POLING, J.; GONSAI, K.; KOSTEN, T.R. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. **Biological psychiatry**, v. 58, n. 2, p. 158-64, 2005. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.04.032.

MARTELL B.A.; ORSON, F.M.; POLING, J.; MITCHELL, E.; ROSSEN, R.D.; GRDNWE, T.; KOSTEN, T.R. Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. **Archives of general psychiatry**, v. 66, n. 10, p. 1116-1123, 2009. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.128.

MOULAHOU, H.; ZIHNIUGLU, F.; TIMUR, S.; COSKUNOL, H. Novel technologies in detection, treatment and prevention of substance use disorders. **Journal of food and drug analysis**, v. 27, n. 1, p. 22-31, 2019. DOI: 10.1016/j.jfda.2018.09.003.

NORMAN, A.B.; NORMAN, M.K.; BUESING, W.R.; TABET, M.; TSIBULSKY, V.L.; BALL, W.J. The Effect of a Chimeric Human/Murine Anti-Cocaine Monoclonal Antibody on Cocaine Self-Administration in Rats. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 328, n. 3, 2009. DOI: 10.1124/jpet.108.146407.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Global status report on alcohol and health 2018**. Geneva: World Health Organization, 2018.

ORSON, F.M.; WANG, R.; BRIMIJOIN, S.; KINSEY, B.M.; SINGH, R.A.; RAMAKRISHNAN, M.; WANG, H.Y.; KOSTEN, T.R. The future potential for cocaine vaccines. **Expert opinion on biological therapy**, v. 14, p. 1271– 1283, 2014. DOI: 10.1517/14712598.2014.920319.

PERINI, G.B. *et al.* **Relatório Mundial sobre Drogas 2020: Breves Considerações da Coordenação do Comitê do MPPR de Enfrentamento às Drogas**. Ministério Público do Estado do Paraná (MPPR). Coordenação do Comitê do Ministério Público do

Estado do Paraná de Enfrentamento às Drogas. Curitiba, 2020.

PIANCA, T.G. *et al.* **Terapias Farmacológicas para os transtornos do uso de cocaína e crack**. 1ª ed., Belo Horizonte: Utopika Editora, 2014.

RAMAKRISHNAN, M.; KINSEY, B.M.; SINGH, R.A.; KOSTEN, T.R.; ORSON, F.M. Hapten optimization for cocaine vaccine with improved cocaine recognition. **Chemical biology & drug design**, v. 84, n. 3, p. 354-363, 2014. DOI: 10.1111/cbdd.12326.

REIS, A.D.; LARANJEIRA, R. Tratamento farmacológico do uso da cocaína. Disponível em: https://www.uniad.org.br/wp-content/uploads/2009/08/Tratamento_Farmacologico_Do_Uso_Da_Cocaina.pdf. Acesso em: 02 mar 2024.

RIBEIRO, L.A.M.; SILVA, M.S.S.; LIMA, R.N. O papel do enfermeiro na terapêutica da dependência de cocaína/crack entre menores de idade. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 4, n. 1, p. 8-13, 2022.

ROONEY, B.; SOBIECKA, P.; ROCK, K.; COPELAND, C. From bumps to binges: Overview of deaths associated with cocaine in England, Wales and Northern Ireland (2000-2019). **Journal of Analytical Toxicology**, v.47, n. 3, p. 207-215, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/jat/bkad002>.

SANTOS, J.F.; CAVALCANTI, C.M.B.; BARBOSA, F.T.; GITAI, D.L.G.; DUZZIONI, M.; TILELLI, C.Q.; SHETTY, S.K.; DE CASTRO, O.W. Maternal, fetal and neonatal consequences associated with the use of crack cocaine during the gestational period: a systematic review and meta-analysis. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 298, n. 3, p. 487-503, 2018. DOI: 10.1007/s00404-018-4833-2.

SCHABACKER, D.S.; KIRSCHBAUM, K.S.; SEGRE, M. Exploring the feasibility of an anti-idiotypic cocaine vaccine: analysis of the specificity of anticocaine antibodies (Ab1) capable of inducing Ab2beta anti-



idiotypic antibodies. **Immunology**, v. 100, n. 1, p. 48-56, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00004.x.

STEPHENSON, R.J.; TOTH, I. Anti-cocaine Vaccine Development: where are we now and where are we going?. **Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 11, p. 7086-7100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00366>.

TARDELLI, V.S.; BISAGA, A.; ARCADEPANI, F.B.; GERRAM G.; LEVIN, F.R.; FIDALGO, T.M. Prescription psychostimulants for the treatment of stimulant use disorder: a systematic review and meta-analysis. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 8, p. 2233-2255, 2020. DOI: 10.1007/s00213-020-05563-3.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **World Drug Report - Drug use and health consequences**, United Nations Publication, 2020.

WEE, S.; HICKS, M.J.; DE, B.P.; ROSENBERG, J.B.; MORENO, A.Y.; KAMINSKY, S.M.; JANDA, K.D.; CRYSTAL, R.G.; KOOB, G.F. Novel Cocaine Vaccine Linked to a Disrupted Adenovirus Gene Transfer Vector Blocks Cocaine Psychostimulant and Reinforcing Effects. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, p. 1083-1091, 2012. DOI: 10.1038/npp.2011.200.

WETZEL, H.N.; ZHANG, T.; NORMAN, A.B. A mathematical model of a recombinant humanized anti-cocaine monoclonal antibody's effects on cocaine pharmacokinetics in mice. **Life sciences**, v. 1, p. 181-186, 2017. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.07.006.

ZANELATTO, N.; LARANJEIRA, R. **O tratamento da dependência química e as terapias cognitivo-comportamentais: um guia para terapeutas**. Porto Alegre: Artmed, 2013.