

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Laiza Adriano da Motta

VACINA IMUNOCONJUGADA ANTI-COCAÍNA: Uma análise crítica sobre a vacina Calixcoca e sua possível inserção ao Sistema Único de Saúde.

Rio de Janeiro

2024

Laiza Adriano da Motta

VACINA IMUNOCONJUGADA ANTI-COCAÍNA: Uma análise crítica sobre a vacina Calixcoca e sua possível inserção ao Sistema Único de Saúde.

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador (a): Flávia Coelho Ribeiro.

Coorientador (a): Dênis Roberto da Silva Petuco.

Rio de Janeiro

2024

Laiza Adriano da Motta

VACINA IMUNOCONJUGADA ANTI-COCAÍNA: Uma análise crítica sobre a vacina Calixcoca e sua possível inserção ao Sistema Único de Saúde.

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Rio de Janeiro

2024

*Trabalho dedicado in memoriam a Marilda de Abreu:
avó, mãe e amiga. Aqui registro saudade e gratidão eterna.*

AGRADECIMENTOS

Desenvolver esta monografia pode ser considerado, sem sombra de dúvida, uma das coisas mais desafiadoras, intensas e gratificantes que já fiz. Isso porque compreender as vertentes constituintes deste tema tornou-se algo que foi além da minha formação como técnica em Biotecnologia; estendeu-se para a minha formação enquanto *pessoa*.

Dessa maneira, tornou-se perceptível, ao longo das noites em claro e das jornadas no transporte público, alimentando-me de artigos e livros, que havia um motivo em meio a tudo isso. E é a esse motivo ao qual gratifico: meu porto seguro de afeto, carinho e amor.

Por isso, agradeço à minha mãe, Fabiana Adriano, por toda a dedicação e confiança na pessoa que luto diariamente para ser. Ao meu pai, Eberton Motta, por ter, geneticamente, me presenteado com toda a sua garra e dedicação. Ao meu irmão, Lucas Adriano, por ser sempre o meu maior protetor. À minha irmã, Liz Adriano, por ser o presente mais lindo da minha vida e por ter entendido todas as vezes em que o acúmulo de afazeres me deixou ocupada demais para brincar. À minha dinda, Mazilza de Abreu, e ao meu tio, Carlos César, por terem transformado o seu lar no meu para que eu pudesse estudar e, com isso, serem os segundos melhores pais que eu poderia ter. E à minha avó, Marilda de Abreu, por ter sido a pessoa que mais me motivou a ingressar na Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio e por ter acreditado na realidade dos meus sonhos enquanto viveu.

Além disso, agradeço, com a mesma intensidade insana, à família que escolhi. Agradeço a Pollyana Marins, pelo imensurável apoio e companheirismo em todos os momentos. Agradeço a Maria Eduarda Marques, por ter sido a minha pessoa e me fazer entender que laços de irmandade ultrapassam limites biológicos. Agradeço a Isadora Tavares, por me ensinar a superar barreiras. Agradeço infinitamente ao meu melhor amigo, Guilherme Barbosa, por ser meu fiel escudeiro e me fazer rir todos os dias. Agradeço a Emily Vitória, pela amizade linda, pura e sincera, que me motiva a continuar persistindo mesmo quando parece impossível.

Por fim, agradeço a Flávia Ribeiro e Dênis Petuco, meus orientadores e companheiros nessa trajetória, bem como a Verônica Soares e a outros professores que marcaram minha formação, depositando afeto e estímulos em minha jornada.

Sou grata a todos aqui mencionados e a todos os outros presentes em meu coração e vida. Por vocês, eu nado para que, um dia, cheguemos juntos à costa.

*“Se estou suja é porque
não tenho sabão.”*

Carolina Maria de Jesus.

RESUMO

Visando a numerosa massa de indivíduos em nosso corpo social que possui dependência em cocaína e seus derivados, surge a necessidade de uma fomentação científica e política para haver uma contenção dos danos ocasionados. Estudos acumulados apontaram que esse é um persistente problema de saúde pública, que pode ser considerado o estopim de diversas lacunas que moldam o corpo social brasileiro. Sendo assim, este projeto teve como objetivo entender o mecanismo de funcionamento de uma alternativa recentemente desenvolvida: a vacina anti-cocaína da UFMG, a Calixcoca. E, em consequência, analisou o contexto social no qual este desenvolvimento, que vem sendo apresentado como grande promissor no âmbito, se insere. Para tal, a metodologia proposta consistiu numa abordagem qualitativa que se fundamentou em levantamentos bibliográficos no período de 1970-2024. E por fim, chegando à conclusão que em tal desenvolvimento, os estudos realizados até então em biomodelos do tipo roedor, evidenciam que não há a indução de anticorpos suficientes para impedir a total ação da droga no organismo. E ao levar tais fatos para a realidade dos usuários frequentadores das cenas de uso brasileiras, surge o questionamento acerca de fatores que podem partir desse mecanismo. Fazendo-se, portanto, imprescindíveis maiores estudos no âmbito.

Palavras-chave: Cocaína. Vacina. Vulnerabilidade social.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – PROPAGANDA 1 DO VIN MARIANI	28
Figura 2 – PROPAGANDA 2 DO VIN MARIANI.....	28
Figura 3 – PROPAGANDA 1 DA COCA-COLA	30
Figura 4 – PROPAGANDA 2 DA COCA-COLA	30
Figura 5 – DIAGRAMA OBETENÇÃO DO CLORIDRATO DE COCAÍNA	31
Figura 6 – DIAGRAMA OBETENÇÃO DO CRACK	33
Figura 7 – MOLÉCULA DA PASTA BASE DE COCAÍNA	33
Figura 8 – LESÃO 1 DECORRENTE AO USO DE COCAÍNA	40
Figura 9 – LESÃO 2 DECORRENTE AO USO DE COCAÍNA	40
Figura 10 – GRÁFICO DO PERCENTUAL DAS FORMAS DE USO DAS DISTINTAS CONFORMIDADES DA COCAÍNA	42
Figura 11 – A COCAÍNA NOS SISTEMAS DOPAMINÉRGICOS, SEROTONÉRGICOS E NORADRENÉRGICOS	44
Figura 12 – A COCAÍNA E O ANEL TROPANO	40
Figura 13 – PRINCIPAIS ESTRUTURAS DA MOLÉCULA DE COCAÍNA	52
Figura 14 – CONJUGAÇÃO DA MOLÉCULA DE COCAÍNA A UM HAPTENO	53
Figura 15 – ATUAÇÃO DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS À COCAÍNA NA BHE	56
Figura 16 – PROCESSO DE FORMULAÇÃO DE UMA VACINA ANTI-DROGA	58
Figura 17 – CONFORMAÇÕES QUÍMICAS ESTÁVEIS DO CALIX[4]ARENOS	59
Figura 18 – CADEIA SUPERIOR E INFERIOR DO CALIX[4]ARENOS	60
Figura 19 – ESTRUTURA QUÍMICA DA MOLÉCULA UFMG-V4N2	62
Figura 20 - ULTRAPASSAGEM DA BHE PELAS MOLÉCULAS DE COCAÍNA EM ROEDORES IMUNIZADOS COM A CALIXCOCA E SUA RESPECTIVA CONCENTRAÇÃO	66
Figura 20 - GRÁFICO SOBRE A ULTRAPASSAGEM DA BHE PELAS MOLÉCULAS DE COCAÍNA EM ROEDORES IMUNIZADOS COM A CALIXCOCA E SUA RESPECTIVA CONCENTRAÇÃO	66

Figura 22 – GRÁFICO SOBRE A MORADIA DOS USUÁRIOS DE CRACK FREQUENTADORES DAS CENAS DE USO LOCALIZADAS NAS CAPITAIS DO TERRITÓRIO BRASILEIRO	71
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. OBJETIVOS	24
1.1.1. OBJETIVO GERAL.....	24
1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
2. METODOLOGIA	24
3. CAPÍTULO 1: O CONSUMO DA COCAÍNA E SUAS CONSEQUÊNCIAS PARA A SOCIEDADE	26
1.1 DA FOLHA AO PÓ	26
1.2. O COMÉRCIO DO PÓ	35
1.3. TOXICIDADE E O MODO DE PREPARO.....	39
1.4.1. FARMACODINÂMICA, FARMOCINÉTICA E CONSUMO: A DROGA E O INDIVÍDUO	40
1.4.2. MANIPULADA QUIMICAMENTE E MANIPULADORA SOCIALMENTE: O INDIVÍDUO SOB A DROGA	46
4. CAPÍTULO 2	49
2.1.1. O HAPTENO, UMA MOLÉCULA RUDIMENTAR	49
2.1.2. PROPRIEDADE NECESSÁRIAS EM MOLÉCULAS HAPTÊNICAS DE DROGAS DE ABUSO PARA SUA CONJUGAÇÃO A UM CARREADOR	50
2.2. AS VACINAS ANTI-DROGAS	53
2.2.1. O MECANISMO DAS VACINAS ANTI-DROGAS	55
2.3. O CALIXARENOS	58
2.4.1. A CALIXCOCA	61
2.4.2. A PRODUÇÃO DA CALIXCOCA	61
2.4.3. ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS DA CALIXCOCA	63
2.5. A VACINA CALIXCOCA ATÉ AGORA.....	65
5. CAPÍTULO 3	67
3.1. COMO É A ATUAÇÃO DO SUS?	67
3.2 QUEM VAI RECEBER A VACINA?	72
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	74

REFERÊNCIAS	76
APÊNDICE	84
1.1 TRABALHO APRESENTADO NO VII SEMINÁRIO DISCENTE DO MESTRADO PROFISSIONAL EM EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM SAÚDE DA ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO / FIOCRUZ.....	85
1.2 MATERIAL INFORMATIVO	91

1. INTRODUÇÃO

A princípio, a folha de coca era mascarada por povos originários dos andes em rituais religiosos ou para controle de fadiga, fome e cansaço durante caçadas. Com a chegada dos colonizadores nos territórios andinos, e por consequência, da Igreja Católica, a substância por ser capaz de ocasionar sentidos não compreendidos na época, passou a ser vista como algo diabólico e que possibilitava a comunicação direta com entidades malignas. Entretanto, tal perspectiva se alterou quando surgiu a demanda de mão de obra qualificada e barata advinda dos nativos. A folha de coca, que dentre sua composição possui alcaloides como a morfina, nicotina e cafeína, os permitia um incansável desempenho. Este pensamento, inclusive, perpetuou na sociedade por muito tempo. Durante a Revolução Industrial (1760 - 1840), trabalhadores de ambientes fabris mascaravam folha de coca para manterem-se bem-dispostos, saciados e eufóricos diante da exploratória escala trabalhista; prática esta que resultou numa popularização da substância no meio. Foi a partir disso que suas propriedades energéticas se tornaram cada vez mais populares. Fábricas passaram a purificar a cocaína para o seu uso como insumo base para produtos que visavam justamente tais aspectos. Entretanto, tal prática – de purificação – possibilitou que indivíduos consumissem a substância de forma purificada e com seus efeitos ampliados. Diante da ampliação, os efeitos tóxicos fizeram-se evidentes e responsáveis por diversas mortes, culminando na proibição da comercialização (Netto, 2013).

Extraída da folha de coca, a molécula de cocaína é algo simples, de baixo peso molecular, e, apesar de estranha ao organismo, por conta da falta de complexidade química, é considerada um hapteno – portanto, incapaz de induzir uma resposta imunológica considerável. Contudo, ao entrar na corrente sanguínea, a molécula da droga fica livre para atuar em órgãos periféricos como o coração, vasos sanguíneos, musculatura ocular e principalmente passar pela Barreira Hematoencefálica (BHE), devido sua grande lipofilicidade¹. Ultrapassar a BHE permite a molécula de cocaína acumular-se no Sistema Nervoso Central (SNC), inibir a recaptação de dopamina e produzir os efeitos característicos do uso (Augusto, 2020).

¹ Determina-se como lipofilicidade o nível possível de dissolução de um determinado composto químico em lipídios.

O uso abusivo dessa substância, induz alterações neuroquímicas capazes de remodelar a homeostase dos sistemas cerebrais de modo que, para ser estável, seu uso venha a fazer-se imprescindível. Ou seja, diante de tais neuroadaptações, quando se há a diminuição ou paralisação do uso da droga, a homeostase é quebrada, provocando o *craving*². Entretanto, apesar dos malefícios, o acúmulo de catecolaminas³ nas junções sinápticas se expressa como alta sensação de prazer, bem-estar e desinibição; e ainda, forte anestesia local por consequência do bloqueio de canais de sódio nos neurônios sensoriais e canais de potássio ATP-dependentes (Ferreira et al., 2017).

O cloridrato de cocaína, conhecido popularmente apenas como “cocaína”, apresenta-se como um pó hidrossolúvel e cristalino quando em temperatura ambiente, sendo obtido através da folha de coca. Este processo de obtenção, consiste em duas fases: na primeira, a folha é prensada com ácido sulfúrico, querosene ou gasolina, que resulta na formação da base livre da cocaína, denominada como pasta base (o crack). Essa pasta base contém até 90% de sulfato de cocaína, e por ser insolúvel em água, possui alto ponto de ebulição e fusão. Tais características químicas possibilitam ao indivíduo realizar o aquecimento e inalação da substância evaporada, havendo absorção da droga pelo pulmão. Esse órgão, por apresentar grande área superficial, tem o mecanismo de primeira passagem evitado tornando a chegada da droga ao cérebro mais veloz e intensa (Augusto, 2020). Na segunda fase do processamento, a referida pasta base é tratada com ácido clorídrico formando o cloridrato de cocaína. Esse pó pode ser aspirado pelas narinas e absorvido pela mucosa nasal ou injetado por via intravenosa quando dissolvido em meio aquoso. Portanto, nota-se que a forma de intensidade e velocidade dos efeitos provocados pela droga, se dá em especial pela forma de consumo (CENPRE, 2019).

Para além disso, a região sudeste do Brasil se mostra o território com maior concentração de dependentes em crack e cocaína, destacando-se as capitais de São Paulo e Rio de Janeiro. Atualmente, sabe-se que tal droga foi identificada oficialmente pela

² O *craving* pode ser definido como o reflexo de um estado de motivação para consumir uma determinada droga, integrando o sentido de desejo com a necessidade de consumo.

³ Nomeia-se como catecolaminas um grupo de neurotransmissores responsáveis por transmitir sinais entre os neurônios; esses sinais desempenham papéis fundamentais para o sistema nervoso, como a regulação de funções fisiológicas. Pode-se classificar a adrenalina, noradrenalina e a dopamina como os três principais tipos de catecolaminas.

primeira vez em 1989, no estado de São Paulo; onde veio a culminar-se a formação das cenas de uso conhecidas como “Cracolândia” na metrópole desse estado, analisada até então por especialistas como um dos maiores e mais difíceis problemas de saúde pública do Brasil (Souza, 2023). Dados obtidos em 2017 evidenciam que a população mundial dependente de cocaína corresponde a aproximadamente 18 milhões, sendo o Brasil o segundo território que mais pratica o tráfico da substância diante do índice de apreensão. O fato do território brasileiro ser uma importante rota para o tráfico internacional de drogas compactua para com tais dados (Neto et al., 2022).

Entende-se que a “Cracolândia” é considerada um ponto estratégico para venda e consumo destas substâncias. O usuário, posto socio-politicamente à exclusão, possui seu corpo criminalizado, marginalizado e estigmatizado; sendo assim, áreas marginais como as cenas de uso, passam a integrar a realidade de uma parte desses indivíduos. Ainda que em condições precárias, há nesses espaços agrupamento e redes de apoio entre pessoas inferiorizadas politicamente (Souza, 2023). Por conseguinte, este modo de viver pode culminar em diversos fatores, como: práticas e situações de risco aos usuários, prostituição (seja em troca da própria droga ou dinheiro para obtê-la), e infinitos problemas de saúde. Destes, pode-se citar: fibrose pulmonar, complicações psiquiátricas e somáticas, hemorragia pulmonar, gravíssimos problemas intrauterinos quando se trata de uma gestante usuária e graves problemas relacionados a Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Dados obtidos sobre mulheres dependentes em crack demonstram elevada taxa no que se refere a não utilização de preservativos em relações sexuais. Essa seria uma possível explicação para a prevalência do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ser oito vezes maior nessas mulheres quando comparadas às não usuárias (Ferreira et al., 2017).

O consumo de cocaína afeta o indivíduo em seu contexto social, familiar, psicológico e neurofisiológico. Essa droga atrai periodicamente cada vez mais jovens e adultos, de acordo com pesquisas realizadas no Brasil (Ferreira et al., 2017). Tal fato salienta a necessidade de meios para reduzir os problemas ocasionados pela dependência em crack e/ou cocaína (Oliveira et. al., 2007).

Semelhante às diversas doenças negligenciadas presentes em nosso corpo social, há de fato uma invisibilização e marginalização para com o público principal que vem a consumir essas drogas. Entretanto, como em qualquer outro caso, os direitos humanos e a

ciência devem ser direcionados a estes (Guimarães, 2015). A partir disso, foi desenvolvido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ao longo dos anos, políticas públicas para redução de danos aos dependentes químicos. Essas intervenções consistem em: disponibilização de preservativos; disponibilização de cachimbos para evitar o uso de recipientes que liberam toxinas; de protetores labiais; de tubos de silicone para cachimbos e principalmente disponibilização de seringas para pessoas que usam cocaína por via injetável. Atualmente se sabe que tal disponibilização de seringas pode ser considerada uma das maiores estratégias para redução de danos já implementada no Brasil, principalmente frente à transmissão do HIV, em 1989. Outra forma de intervenção, foi a criação dos Centros de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPSad), que visa proporcionar ações educacionais em saúde como forma de reduzir danos consequentes ao uso de drogas. Contudo, sabe-se que tais políticas não são suficientes para atender as necessidades da população usuária de droga do país, evidenciando a necessidade de complementações ao SUS nesse quesito (Netto, 2013).

Sendo assim, a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), tem trabalhado nos últimos anos no desenvolvimento de uma vacina como possível alternativa a esse problema: A vacina imunoconjugada anti-cocaína. A vacina anti-cocaína tem como objetivo induzir a produção de anticorpos anti-cocaína, onde, através da síntese do complexo imune, essa molécula se torne grande e complexa o suficiente para não ultrapassar a BHE. Tal estratégia, comumente denominada como vacina “anti-droga”, visa proporcionar a redução significativa dos efeitos provocados pela cocaína (Neto et al., 2022; Stephenson, 2023).

Compreendendo que há distintos haptenos de cocaína, sendo os principais: o GNC, GND, GNE, Succil-norcocaína e o GNT, houve diversas pesquisas para analisar qual produziria uma melhor resposta imunológica ao ser ligado a uma proteína carreadora; bem como fragmentos de DNA virais, proteínas da cólera, nanofibras peptídicas e outras (Neto et al., 2022). Os melhores resultados surgiram quando se acoplou a molécula GNE com o carreador hemocianina do molusco *Megathura crenulata* (KLH). Entretanto, esse carreador de origem natural, é uma proteína de alto custo e difícil obtenção, para além de que o emprego de compostos de origem animal esteja entrando em desuso na produção de medicamentos. E visando isso, a UFMG conseguiu desenvolver um acoplamento do GNE com uma molécula carreadora capaz de ser produzida em laboratório, denominado

calixarenos⁴. Essa junção possibilitou ainda, efeitos mais imunogênicos quando comparados ao GNE-KLH.

Esta vacina, chamada até então de “Calixcoca”, tem sido apresentada pela mídia como uma salvação para os dependentes de crack e cocaína. E é por meio dessa perspectiva, que surge a proposta deste estudo. Onde pretende-se analisar criticamente tal avanço com base no contexto social em que os principais alvos das drogas se encontram, e entender: essa vacina é um avanço para quem? (Augusto, 2020).

⁴ Entende-se por calixarenos moléculas orgânicas macrocíclicas com pontes metilênicas. Essas pontes são compostas a partir da orto-condensação de compostos fenólicos *p*-substituídos e formaldeído. Tais compostos caracterizam-se por suas conformações mutáveis e tamanhos de cavidade que possibilitam sua atuação como receptor, podendo formar conjuntos supramoleculares com diversos íons e moléculas.

OBJETIVOS

1.1.1. OBJETIVO GERAL

Compreender os mecanismos de funcionamento da vacina Calixcoca, identificando quem de fato poderia se beneficiar com o tratamento específico exigido por ela.

1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudar o perfil social dos principais dependentes em cocaína e crack no Brasil;
2. Descrever o desenvolvimento e funcionamento da Vacina Calixcoca;
3. Traçar panoramas críticos acerca do público para qual o tratamento com a Calixcoca tende a se direcionar, e a partir disso, desenvolver um material informativo a fim de emitir um alerta para os jovens que compõem tal público.

1. METODOLOGIA

A metodologia desta monografia consiste em uma abordagem qualitativa e fundamenta-se em levantamentos bibliográficos no período de 1970 a 2023 (53 anos), sobre o tema “**Vacina imunoconjugada anti-cocaína como alternativa de tratamento para dependentes químicos**”. Nesta perspectiva, foram realizadas pesquisas de dados em dissertações, teses sobre esta temática e, principalmente, busca de artigos científicos nas bases Scielo, Pubmed, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), repositório da UFMG, dentre outros, publicados em revistas indexadas. Como descritores da BVS, serão utilizados: Cocaína, vacina, imunoterapia, dependência química.

Foi elaborado um material informativo (folder) a partir desta pesquisa, visando a importância da divulgação científica e atenção para com jovens e adolescentes que frequentam os Centros de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas. O produto final buscará abordar a relação da droga (crack e cocaína) no âmbito fisiológico e social do indivíduo, evidenciando os malefícios e maneiras de auxiliar no tratamento da dependência. Podendo dessa forma, emitir um alerta acerca do uso de tais substâncias por meio de uma linguagem simples e acessível.

A monografia foi estruturada em três capítulos:

1º capítulo: Consumo da cocaína e suas consequências para a sociedade;

2º capítulo: Processo de desenvolvimento e a resposta imunológica provocada pela vacina Calixcoca;

3º capítulo: A implementação da vacina e políticas públicas de saúde, uma abordagem crítica.

Ao utilizar o descritor “cocaína” na plataforma científica Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), foram obtidos 697 resultados. Utilizando o termo “vacina”, obteve-se 3.651 resultados. Já ao dispor do termo “Imunoterapia”, pode-se constatar 423, os quais foram filtrados a partir dos anos mais recentes aos mais antigos. No que diz respeito ao item “dependência química”, foram encontrados 1.960. Ademais, utilizando os descritores “dependência química E cocaína”, foram obtidos 78 resultados. E por fim, ao buscar pelo termo “cocaína E imunoterapia”, encontrou-se 1 resultado. Em todas as consultas, aplicou-se o filtro para um período de 53 anos (1970-2023).

Já no PubMed®, utilizando os filtros em até 53 anos (1970-2023) e a disponibilidade do texto completo disponível gratuitamente, foram encontrados 1.520 resultados a partir de “cocaine”. Ao utilizar os mesmos filtros para os termos “immunotherapy” e “vaccine” foram obtidos 16.866 e 231.994 resultados, respectivamente. E com relação à “chemical dependency”, encontrou-se 7.885 resultados. Em sequência, foi realizada adições entre os termos, obtendo-se 7 resultados para “immunotherapy for cocaine”, dispondo dos filtros para textos completos e gratuitos num intervalo de 23 anos (2000-2023). E ainda, com os descritores “chemical dependency AND cocaine”, foram encontrados 679 resultados, com a aplicação dos filtros em até 53 anos (1970-2023) e a disponibilidade gratuita do texto completo.

CAPÍTULO 1: O CONSUMO DA COCAÍNA E SUAS CONSEQUÊNCIAS PARA A SOCIEDADE.

1.1: Da folha ao pó.

Oriunda do território dos Andes – mais precisamente das florestas úmidas que se estendem pelo Peru, Bolívia e Colômbia –, a família das *Erithroxilaceae* de gênero *Erythroxylum* abrange cerca de mais de 250 espécies da planta conhecida popularmente como coca. Estima-se que tal planta pode vir a ter vida útil de 40 a 50 anos e alcançar até 5 metros de altura em sua forma de arbusto; apresentando melhor índice de cultivo quando este é realizado em regiões tropicais (Ferreira; Martini, 2001; Netto, 2013).

Mascar a folha da coca é um hábito que consta no território andino há mais de 4500 anos. Hodiernamente, é de domínio científico o conhecimento de que civilizações pré-colombianas – tais como os Incas e principalmente a nobreza inca – no século XIV (Bahls; Bahls, 2002) já realizavam tal prática como forma de mitigar a fome, inibir o cansaço, sede, enjoo provocado pela altitude, melhora das atividades motoras e intelectuais e diversos outros males e doenças. Contudo, ao longo dos séculos, tal costume adentrou a cultura de outros povos, principalmente entre nativos da região. Esses obtinham as propriedades da planta mascando-a durante rituais religiosos ou em tarefas que exigiam grandes esforços; dessa feita, conseguiam adquirir maior aptidão física para caminhar por grandes percursos, realizar caçadas, se manterem dispostos por extensos períodos de tempo e etc (Silva, et al., 2010; Barreto, 2013).

Em 1551, quando os espanhóis adentraram no território e depararam-se com os nativos consumindo a folha da coca, principalmente nos rituais, passaram a enxergá-la como algo diabólico e que atrapalhava na catequização deles, proibindo-a então. Apesar disso, naquele período, os espanhóis definiam a mão de obra barata e abundante como uma necessidade; e percebendo que sob o efeito os escravizados apresentavam uma maior produtividade e menor “despesa” para com a alimentação, repensaram a então proibição. Desta forma, o reino espanhol restituiu tal decisão e passou a incentivar o hábito de consumir a folha – inclusive, o Rei Felipe II da Espanha definia o hábito como essencial para a

vitalidade dos povos originários (Silva, 2009; Barreto, 2013). Atualmente, estudos acumulados apontam que os efeitos toxicológicos de mascar a folha de coca ou até mesmo consumi-la em forma de chá, é quase nulo. Paracelso (1493-1541) diz que “todas as coisas são um veneno e nada existe sem veneno, apenas a dosagem é razão para que uma coisa não seja um veneno”. Ou seja, a forma de consumo ancestral não culmina num nível de toxicidade danoso ao organismo (Barreto, 2013).

A folha da coca possui em sua composição cerca de 15 alcaloides⁵, entre eles a cocaína, nicotina, cafeína e morfina. As maiores concentrações do alcaloide cocaína podem ser obtidas das folhas de *Erythroxylum coca*, uma das 250 espécies que integra a família *Erithroxilaceae*. Dos alcaloides que compõem a folha dessa espécie, 80% é cocaína. Tal grande concentração faz com que essa seja a mais utilizada para fins medicinais, culturais, religiosos ou produção de drogas ilícitas (Ferreira, Martini, 2001).

Registros acumulados evidenciam que a cocaína foi purificada da folha de coca pela primeira vez em 1859 pelo químico alemão Albert Niemann. Isso possibilitou que, em 1898, sua estrutura química fosse analisada para obtenção de sua fórmula exata: C₁₇H₂₁NO₄. Tal conhecimento científico permitiu que em 1902 o químico Willstätter – ganhador de um prêmio Nobel em 1915 – sintetizasse cocaína de forma artificial em seu laboratório pela primeira vez (Ferreira, Martini, 2001).

Em 1863, o químico francês Ângelo Mariani realizou uma mistura de folha de coca com vinho (6mg de cocaína para cada 29,6ml de vinho), obtendo o então denominado “Vin Mariani” (**Figura 1 e 2**). Esse tônico era o mais aclamado no século XIX e abonado por grandes personalidades, tais como: Júlio Verne, Alexandre Dumas, Thomas Edison, papa Pio X e o papa Leão XIII; este último concedeu a Mariani uma medalha de ouro em nome do Vaticano pelo tão estimado vinho. E, posteriormente, esse mesmo químico elaborou também o elixir Mariani (poção líquida), a pasta Mariani (goma de mascar), a pílula Mariani (semissólido gelatinoso com cocaína agregada) e o chá Mariani, cuja concentração do alcaloide seria oito vezes maior à do vinho (Gontijo, et al., 2006; Netto, 2013).

Figura 1 e 2: Propaganda do Vin Mariani.

⁵ Alcaloides constituem um diversificado agrupamento de metabólitos. São substâncias nitrogenadas e grande parte possui caráter alcalino, sendo comumente encontradas em angiospermas, sendo fornecedoras de ações farmacológicas. Os alcaloides possuem como característica a capacidade de formar sais na presença de ácidos.



Figura 1: Propaganda de jornal do Vinho Mariani veiculada em jornal londrino em 1899. Coleção particular de Karch (2005). Fonte: Netto, 2013.

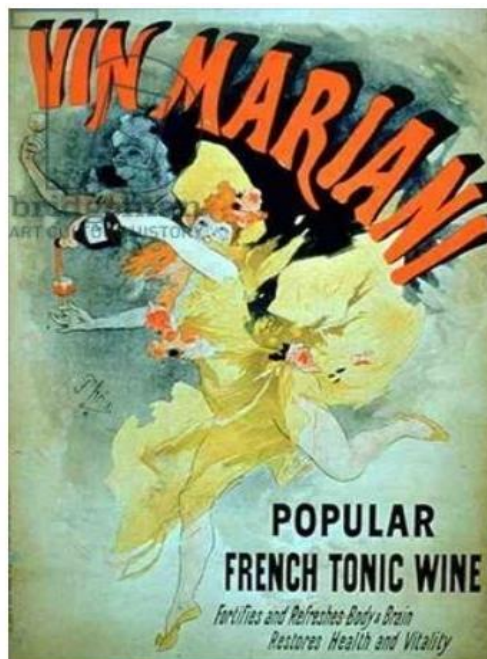


Figura 2: Pôster de propaganda do Vinho Mariani (litho colorida); Cheret (1836-1932) / Coleção Particular / Photo © Barbara Singer / The Bridgeman Art Library. Fonte: Netto, 2013.

De modo adjunto ao sucesso dos produtos desenvolvidos e comercializados por Ângelo Mariani, popularizava-se o uso da cocaína como um medicamento milagroso para o tratamento de enfermidades de grande impacto ao corpo humano. O médico psicanalista Sigmund Freud foi o principal contribuinte para a expansão da mesma no âmbito da medicina, especialmente após publicar em 1884 o livro “Über coca”. Nesse livro sobre cocaína, Freud apontava o fármaco como “estimulante, afrodisíaco, anestésico local, assim como indicado no tratamento de asma, doenças consumptivas, desordens digestivas, exaustão nervosa, histeria, sífilis e mesmo o mal-estar relacionado a altitudes”. O próprio Freud era um consumidor de cocaína; ele utilizava cerca de 200mg por dia e recomendava – como estimulante e euforizante em casos depressivos –, de 50-100mg por dia. O médico, inclusive, tratou dois de seus amigos: o também médico Ernest von Fleischl Marxow e Karl Koller. Desses se sabe que Ernest desenvolveu grande vício em morfina após utilizá-la

como anestésico, a fim de tratar um quadro de dor intensa resultante da amputação de uma de suas pernas. Nesse caso, o resultado do tratamento com cocaína consistiu numa dependência dupla – cocaína e morfina –, com delírios paranóides e alucinações de formigamento, tornando-se intratável. Karl Koller, de mesmo modo, desenvolveu grande dependência no fármaco; tendo sua vida comprometida pelo hábito. 4 anos depois, em 1888, Freud voltou atrás e declarou-se contra a cocaína, publicando em 1892 uma continuação de “Über coca” com seu ponto de vista alterado (Ferreira, Martini, 2001; Gurfinkel, 2008). Contudo, se sabe que a cocaína gerou grande influência na vida de Freud. Sua euforia para com a substância – tanto pelo efeito fisiológico que ela ocasionava nele quanto pelo sentimento de apresentar à comunidade científica um novo medicamento psicoterápico – fez com que defendesse avidamente a substância mesmo diante de refutações. Tal fato contribuiu para certa deslegitimação diante do assunto, visto que seus interesses pessoais ali estavam registrados (Barreto, 2013). Freud continuou fazendo o uso da substância por boa parte de sua vida (Alencar, 2016).

No mesmo ano de seu tratamento, em 1884, Kall Koller chegou ao conhecimento de que a cocaína era um eficaz anestésico ocular, abrindo caminho para seu uso na medicina como anestésico local. O frenesi de Freud pela cocaína associada ao seu uso como anestésico, aumentou a demanda pela coca, incentivando fortemente a produção e a exportação das folhas a partir do Peru, Bolívia e Colômbia. Com tal difusão, em 1886, John Styth Pemberton utilizou os mesmos princípios do “Vin Mariani” para criar um “soft drink” isento de álcool, tendo como base bebidas gaseificadas e nozes africanas; contendo cerca de 60mg de cocaína em cada garrafa de 240ml de tônico. Assim surgiu a Coca-Cola (**Figura 3 e 4**) (Ferreira; Martini, 2001; Netto, 2013).

Figura 3 e 4: Propaganda da Coca-Cola com cocaína em sua composição.



Figura 3 e 4: Propaganda da Coca-Cola com cocaína em sua composição. Utilizava-se no marketing menção às propriedades da planta capazes de reduzir a exaustão e promover euforia. - <http://inpud.wordpress.com/timeline-of-events-in-the-history-of-drugs/> - <http://www.yachana.org/teaching/students/webpages/andean2k/cocaine/history.html> . Fonte: Netto, 2013.

A baixa concentração do alcaloide impossibilitava reações toxicológicas no organismo do consumidor. Entretanto, tal fato entrou em processo de mudança quando já em torno de 1884, fábricas passaram a refinar a cocaína para a produção dos produtos que a utilizavam como ingrediente base. De início a folha da coca era exportada da América do Sul para outros países; entretanto, o processo de exportação culminava na perda de diversas propriedades da folha, inclusive dos alcaloides. Com isso, em 1885, a norte-americana Parker Davis revolucionou a fabricação dos produtos à base de cocaína quando implementou refinarias nos países de origem da planta. Dessa maneira, as viagens e o armazenamento das folhas foram substituídos pelo transporte da cocaína agora semi-refinada, proporcionando menor custo ao produto e elevando substancialmente o seu consumo (Karch, 1999; Silva, 2009).

Sendo comercializada sem regulamentações que delimitassem a quantidade a ser vendida e consumida, a cocaína fazia-se presente em farmácias, bares e mercearias. Tãmanha era a sua popularização, inclusive no Brasil, que garçons ofereciam a substância

para seus clientes misturarem à bebida, farmácias entregavam em domicílio e ambulantes comercializavam-na em pontos estratégicos (Ferreira; Martini, 2001; Silva, 2009).

Para que a cocaína chegue ao seu estado refinado – o cloridrato de cocaína – a folha passa por diversos processos químicos como elucida a **Figura 5**. Durante tais processos, a substância atinge características físico-químicas que são responsáveis por conceder baixos ou altos pontos de fusão e a capacidade de volatilização na presença de calor. Antes do refinamento, a cocaína chega à três estados fumáveis denominados de pasta base, *freebase* e crack; são quimicamente idênticos e apenas diferem-se entre si por ocuparem distintas posições no processo de fabricação do cloridrato de cocaína. A pasta base, a *freebase* e o crack podem ser classificados como substâncias voláteis e sublimáveis, ou seja, capazes de passar do estado sólido para o gasoso. São líquidos a partir de 98°C e seu ponto de ebulição está entre 187°C e 188°C. Por outro lado, o sal de cloridrato de cocaína – o produto – tem um ponto de fusão muito alto, o que impede a capacidade de ser fumado sob efeito da sublimação, pois é destruído pelo calor (Castanõ, 2000).

Figura 5: Diagrama 1 da obtenção do cloridrato de cocaína.

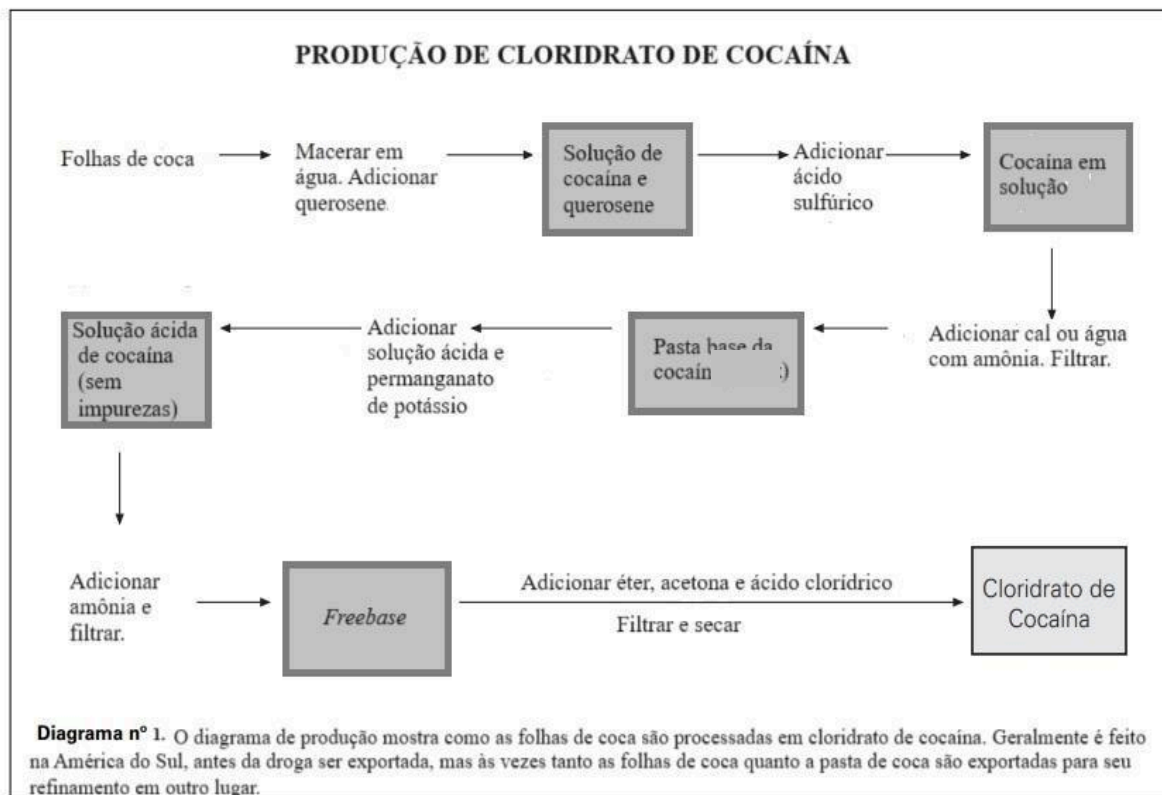


Figura 5: Diagrama que elucida as etapas do processo simplificado de obtenção do cloridrato de cocaína a partir das folhas de coca. Adaptado de: Castanõ, 2000.

Inicialmente, as folhas de coca são maceradas com água. Em seguida, adiciona-se querosene para formar uma solução que contém cocaína e querosene. Posteriormente, a mistura recebe ácido sulfúrico, o que permite isolar a cocaína em solução. Para dar continuidade ao processo, são adicionados cal ou uma solução de amônia e água, iniciando o processo de filtração. O resultado desses procedimentos é a pasta base da cocaína (Castanõ, 2000).

A pasta base apresenta uma composição química semelhante à do crack, devido à alta concentração do alcaloide. No entanto, é considerada um produto mais puro e antecede o cloridrato de cocaína na cadeia de produção. Para obter a cocaína refinada, a pasta base passa por etapas de purificação, que incluem a adição de uma solução ácida, permanganato

de potássio e amônia, seguidas de nova filtração. Esse processo resulta na *freebase*, que é o último estado da cocaína fumável e o produto final antes da conversão em cloridrato (Castanõ, 2000).

A etapa final consiste em dissolver a *freebase* em acetona, éter e ácido clorídrico. Após a homogeneização, o cloridrato de cocaína se forma quase instantaneamente, precipitando no fundo do recipiente utilizado. Em laboratórios clandestinos, a solução é despejada sobre lençóis posicionados sobre buracos no chão, permitindo que o cloridrato seja filtrado do solvente. Após a secagem, o cloridrato de cocaína está pronto para uso (Castanõ, 2000).

Após a produção do cloridrato é possível produzir o crack como exemplificado na **Figura 6.**

Figura 6: Diagrama 2 do processo de obtenção do crack.

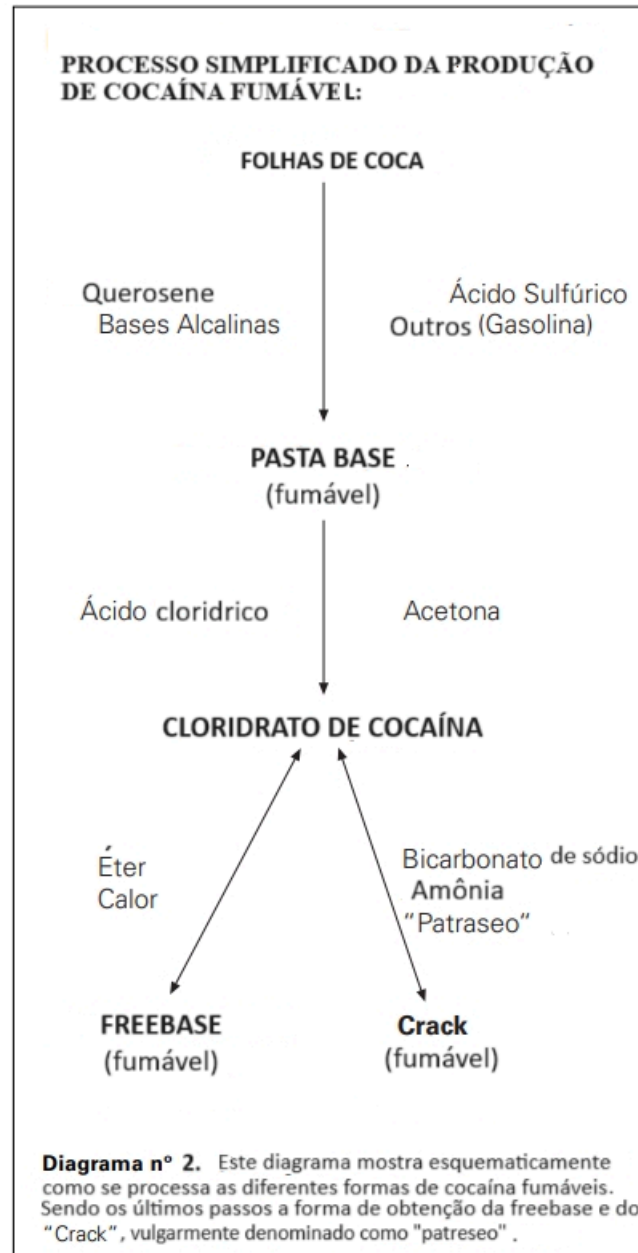


Figura 6: Diagrama que esquematiza o processo simplificado de obtenção da cocaína em suas formas fumáveis. Adaptado de: Castanõ, 2000.

Às folhas de coca maceradas, adiciona-se querosene, bases alcalinas, ácido sulfúrico e outras substâncias como gasolina para que se adquira a pasta base. À tal, é manipulado

compostos como a acetona e ácido clorídrico para que se inicie o processo de refinamento e produção do cloridrato de cocaína. Após o processo de refinamento, ao que antes era intitulado por “pasta base”, sobra restos de substâncias químicas e outras sujidades. A partir desses “restos”, inicia-se a produção do crack com adição de bicarbonato e amônia sob a influência do calor. Cabe ressaltar que o nome “crack”, advém dos sons produzidos pelas reações químicas durante a produção do produto. Ademais, este mesmo processo pode ser realizado a partir do cloridrato de cocaína para obtenção de derivados fumáveis mais puros; tal processo pode ser reconhecido como “patraseo”⁶ (Meniconi, 2011).

A partir do cloridrato de cocaína, o patraseo permite a produção de *freebase* quando há adição de éter e calor, e para o crack, amônia e bicarbonato de sódio (Castanõ, 2000). Outra forma de manipular a pasta base para obter uma substância fumável se dá por meio da adição querosene e cal virgem. Tal mistura resulta em um produto, o Oxidado, conhecido popularmente como Oxi. O Oxi por possuir compostos em sua composição mais tóxicos que qualquer outro mencionado anteriormente, é o mais prejudicial ao usuário; sendo seus efeitos mais velozes e intensos que o crack (Meniconi, 2011).

Há poucas distinções entre os produtos obtidos no processo de fabricação do cloridrato de cocaína (pasta base, *freebase* e o cloridrato de cocaína). A pasta base, também denominada como “merla” ou “zuca”, é o produto da primeira fase do processo; apresenta uma grande concentração do alcaloide, e por tal grau de pureza, é vista como nobre. A *freebase* possui consistência granulosa, sendo branca ou transparente e é obtida ao fim do processo para obtenção do cloridrato. O cloridrato apresenta-se em sua forma salina, branca e inodora. Já o crack, assume o aspecto de “pedras” com cerca de 0,25g cada, podendo adquirir tonalidade branca, marrom ou amarelada. Quando comparado a pasta base e a *freebase*, o crack possui 40% a mais de impurezas devido os adulterantes e produtos do processo de extração. Outro ponto é que tais drogas advindas das folhas de coca que são fumáveis, possuem estrutura química deveras semelhante à do cloridrato de cocaína como perceptível na **Figura 7** (Netto, 2013).

⁶ Palavra de origem espanhola com sentido atribuído de “voltar atrás” e “retroceder”. No sentido da produção da droga, retroceder a cocaína.

atenção se voltasse às drogas derivadas do ópio. Em 1906, nos EUA, o *Pure Food and Drug Act* impôs as primeiras restrições à importação das folhas de coca. Em 1912, foi celebrado o *tratado de Haia* que consistiu na reunião de 13 nações para controle da fabricação, importação, venda, distribuição e exportação de morfina, cocaína e seus respectivos sais. E em 1914, o *Harrison Act*, que limitou a disponibilidade da droga para a população e regularizou seu uso na produção de medicamentos (Ferreira, Martini, 2001; Chasin, Lima, 2008;).

Sob influência dos acontecimentos norte-americanos, o Brasil passou a visualizar a cocaína como um problema; o governo, bem como o imaginário social brasileiro, desenvolveu o ponto de vista de que se tratava de um comércio perigoso e uma ameaça para vida e integridade dos indivíduos. O Congresso Nacional, portanto, aprovou o Decreto-lei 4.292, em 06/07/1921 que, dentre outras coisas, estabeleceu: a) penalidades (multa e prisão) para as contravenções na comercialização de cocaína e outras drogas; b) criação de estabelecimento especial para tratamento de dependentes; havendo duas seções: uma para internados judiciários e outra para internados voluntários. Entretanto, há de ressaltar que, apesar das delimitações, nos 40 anos seguintes, pouquíssima cocaína foi apreendida pela polícia brasileira; e em 70 milhões de habitantes, houve apenas 4 casos de internação decorrente ao uso da substância (Bahls; Bahls, 2002).

Com as proibições direcionadas à droga, a cocaína passou por uma queda em sua comercialização e aumento de custo. O encarecimento do produto o tornou disponível para uma determinada minoria, como: pessoas ligadas ao mundo do teatro, músicos e outros membros do mundo artístico. A prevalência do consumo da substância entre músicos populares era tão grande que diversas canções eram protagonizadas pela droga; uma das mais famosas é a *I get a kick out of you*, desenvolvida por Cole Porter em 1934. (Ferreira, Martini, 2001; Chasin; Lima, 2008;). Para além da música, outras obras marcantes mencionavam a cocaína como um pilar social; destes se pode mencionar a obra literária de Arthur Conan Doyle, Sherlock Holmes. Doyle, nascido em 22 de maio de 1859, foi médico e escritor, e reconhecido também por sua dependência em cocaína. Alguns estudiosos de suas obras, apontam que na elaboração do seu personagem Sherlock, o mesmo projetava sua própria relação para com a droga. Arthur, em um determinado episódio, descreve

inclusive, o personagem Sherlock Holmes em um encontro com Freud para tratar sua dependência (Ferreira e Martini, 2001).

Entretanto, dados registram o estopim das produções científicas acerca dos perigos toxicológicos da substância nesse mesmo período. Contudo, houve a disponibilização de anfetaminas e outras drogas estimulantes, de menor custo e com efeitos simpaticomiméticos⁸ de maior durabilidade quando comparado a cocaína para outros públicos. E diante de tais mudanças, com exceção dos países andinos produtores de cocaína, houve diminuição do consumo e venda da droga (Ferreira, Martini, 2001; Chasin; Lima, 2008;).

Ao fim dos anos 60 e início dos anos 70 ocorre a popularização do uso de psicodélicos e posteriormente, o recrudescimento da cocaína no comércio ilegal. O processo de restituição da droga no território se deu em grande parte pela construção da perspectiva de que tal droga estava diretamente relacionada ao êxito social; e a grande apologia de artigos e revistas famosas – como a *Times* e *Newsweek* – que apontavam a cocaína como uma das maravilhas do mundo, possuinte de extenso poder energético. Grande parte da psiquiatria norte-americana classificava a substância como um euforizante benigno e incapaz de causar problemas consideráveis quando consumida de duas a três vezes por semana (Bahls; Bahls, 2002).

Com a expansão do comércio internacional de drogas e seu respectivo lucro, tornou-se cada vez mais especulado, principalmente nas regiões produtoras da substância, condições para produzir e fornecer o cloridrato de cocaína. Foi dessa maneira que nos anos 70 fundou-se na Colômbia o Cartel de Medellín, sob o comando de Pablo Escobar. Escobar após substituir a venda da maconha pela cocaína, introduziu no cartel a produção “verticalmente integrada”: sua equipe comprava as folhas de coca diretamente dos agricultores, as refinavam nos laboratórios e entregavam o produto diretamente às gangues dos Estados Unidos por meio de aviões e navios. A configuração política instável da

⁸ O termo simpaticomimético, refere-se, em grande parte das vezes, a drogas capazes de reproduzir os efeitos decorrente do sistema simpático ativo.

O sistema simpático compõe o sistema nervoso autônomo que atua em resposta a ocasiões de perigo, preparando o corpo para “lutar ou fugir”. Dado isso, se entende que a resposta simpática interrompe processos como produção de urina, digestão de alimentos, promove taquicardia, explosão de energia, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e rápida hidrólise de glicogênio. As catecolaminas são consideradas o grupo mais comum de simpaticomiméticos.

Colômbia naquele período possibilitou que sua forma de produzir e exportar a droga fizesse do Cartel o carro chefe da cocaína no mundo; adquirindo, ainda, grande influência no Produto Interno Bruto (PIB) do país (Gugliotta, Leen; 1989; Netto, 2013).

Após os diversos conflitos de extrema violência que sucederam a morte de Escobar em 1993, houve a substituição do Cartel de Medellín pelo cartel de Cali na disputa pela hegemonia do comércio internacional de cocaína. Em decorrência a tamanha proporção, mais recentemente no ano 2000, os Estados Unidos desenvolveram o Plano Colômbia, cuja intenção consistia em financiar a erradicação do plantio de coca nesse país por meio da pulverização aérea de biocidas e a disponibilização de militares para lutar contra insurgentes rebeldes, com enfoque nas Forças Armadas Revolucionárias da Colômbia (FARC). Enquanto o desfolhamento das plantações reduzia a produção de coca na Colômbia — ao mesmo tempo em que contaminava a água e o solo —, a produção no Peru e na Bolívia aumentava exponencialmente (Karch, 2005).

O Plano Colômbia a princípio teve grande investimento dos governadores, mas levantou suspeitas de que a erradicação da coca era um objetivo secundário para o governo estadunidense, que visaria a princípio ampliar seu domínio político-militar sobre a Colômbia, cujo interesse era traçado especulando o controle geopolítico duma região estratégica (Karch, 2005).

Voltando à popularização da cocaína em 1970, sabe-se que o Brasil possuiu papel fundamental nesse processo. O país era tido como rota fundamental na exportação da droga advinda da Bolívia, Colômbia, Equador e Peru até a Europa e América do Norte. Tal fato contribuiu para o aumento crescente da circulação da substância no território; adentrando rapidamente no cotidiano da nação brasileira. Esse fator se exemplifica quando nesta mesma época, 39kg de cocaína foram apreendidas em um avião da Força Aérea Brasileira (FAB) (Olinger, 2007).

O crack, por outro lado, precisou de mais 20 anos para surgir perante a sociedade brasileira. A primeira apreensão dessa droga ocorreu em 1990 no bairro de São Mateus, no extremo leste da capital paulista; sendo esse bairro o primeiro projetado com finalidades socioeconômicas. Tal região foi pensada a princípio para residir barões de café em grandes casarões, tendo em vista o fácil acesso às linhas ferroviárias que levavam diretamente à então capital do país, o Rio de Janeiro. Dado isso, com o passar dos anos, a região foi

tornando-se cada vez mais elitizada e atraindo pessoas que buscavam ascensão social. Logo, em 1961, construiu-se a rodoviária da Luz, primeira da cidade, responsável por atrair à metrópole diversas indústrias cinematográficas – como Fox, Paramount e MGM – e grande número de imigrantes, aumentando gradativamente o número de indivíduos que circulavam no território, bem como o comércio popular. Esse fato culminou na migração da grande elite para bairros como Moema, Jardim Europa, Jardim Paulista, Higienópolis e avenidas Paulista e Faria Lima (Souza, 2023).

Com o estopim do crescente sucesso comercial da região, em 1982, o então prefeito Paulo Maluf inaugurou a rodoviária do Tietê – a maior da América Latina e a segunda maior do mundo, ficando atrás apenas do terminal de Nova York –, que devido ao seu sucesso, em meses provocou a desativação do terminal Luz. Essa desativação resultou na grande decadência da rede de lucros que havia se estabelecido, havendo repentinamente brusco abandono de hotéis e comércios. Esse fator culminou na primeira grande concentração de usuários de drogas no país, e por consequência, grande desvalorização do lugar que antes era habitado pela elite do café. Tal desvalorização atraiu para o território traficantes e usuários de distintas regiões, até mesmo de outros estados e países, por oferecer hospedagens de baixíssimo custo, acesso à prostituição e diversidade comercial de drogas. Ou seja, quando o crack chegou, já havia uma organização estabelecida para sua comercialização, principalmente pelo fato de que essa droga – mais barata, mais intensa e mais viciosa – era vista como o acesso à cocaína para as pessoas em carência econômica. Hodiernamente, o crack é comercializado em diversos pontos de tráfico no território brasileiro (Souza, 2023).

Atualmente, uma das formas de intervir na produção de cocaína, se dá por meio do controle de seus precursores. Isso significa que, através do ato de inibir o contato entre precursores químicos utilizados na produção da cocaína e seus produtores, há interferência direta na ação do narcotráfico. Entretanto, se tem evidente que políticas públicas devem ser reformuladas para abranger de forma prioritária a problemática do comércio de drogas em território nacional (UNODC, 2010). O III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas realizado pelo Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (ICICT/Fiocruz) em, 2017, caracteriza o Brasil como o maior

consumidor de crack do mundo; e a cocaína, a segunda droga ilícita mais consumida no território.

1.3: Toxicidade e o modo de preparo

Definida como um intenso estimulador do Sistema Nervoso Central (SNC), a cocaína possui um mecanismo de ação que consiste no bloqueio da recaptura pré-sináptica de neurotransmissores como a dopamina, noradrenalina, acetilcolina e serotonina. Esse bloqueio potencializa e prolonga as ações periféricas e centrais dessas catecolaminas no sistema límbico. Os efeitos anestésicos nos nervos periféricos se dão pela inibição da repolarização da membrana celular, com conseqüente bloqueio da geração e condução de impulsos nervosos. Tais ações culminam em sensações como alto nível de euforia, desinibição, bem-estar e outros (Gontijo et al., 2006).

Visando essas propriedades, para comercialização do produto e obtenção de lucro, torna-se comum adicionar ao cloridrato de cocaína substâncias para aumentar seu volume e respectivos efeitos. Dentre as adulterações visando o volume, há adição de: talco, farinha, açúcares e sais como bicarbonato de sódio e sulfato de magnésio. Adjunto a tais, é usual a adulteração com procaína, benzocaína, lidocaína, tetracaína e epinefrina, a fim de potencializar as propriedades anestésicas e estimulantes do produto. Esses anestésicos são substâncias propícias a aumentar os efeitos simpaticomiméticos da cocaína bem como risco da toxicidade decorrente do uso (Netto, 2013). A cocaína tem sido associada a casos de esclerodermia, verrugas intranasais, púrpura de Henoch-Schönlein⁹ e eritema multiforme. Os usuários de crack apresentam, regularmente, como demonstra as **Figuras 8 e 9**, lesões puntiformes, necrose epidérmica segmentar, livedo reticular e acrocianose (Gontijo et al., 2006).

Figuras 8 e 9: Lesões decorrentes ao uso da cocaína

⁹ Podendo também ser reconhecida como vasculite por IgA, tal doença é responsável por ocasionar a inflamação dos vasos sanguíneos. Possui causa desconhecida, mas pode ser proveniente de infecções virais e bacterianas.



Figura 8: Necrose extensa secundária a injeção de cocaína (cortesia Dr. Milton Viana, Belo Horizonte) – Fonte: Gotijo, Bernardo; et al., 2006.



Figura 9: Granuloma (corpo estranho) ao longo de trajeto venoso por injeção de cocaína. Fonte: Gotijo, Bernardo; et al.; 2006.

1.4.1: Farmacodinâmica, farmacocinética e consumo: a droga no indivíduo.

Ao longo dos anos, a cocaína passou a ser consumida de distintas maneiras, e consequentemente, apresentando farmacocinética¹⁰ variada. Dentre as diversas possibilidades, registros apontam como sendo a cocaína comumente administrada por: via intranasal e oral e quando dissolvida em água, em via parental, intravenosa ou subcutânea. Consta-se de mesmo modo o uso de forma intramuscular e absorção pela mucosa dos órgãos genitais (Netto, 2013). O modo de administração da substância impacta diretamente na velocidade em que se inicia a farmacodinâmica¹¹, bem como o tempo de duração em um determinado organismo. Pesquisas acumuladas demonstram que os efeitos psicoativos se iniciam mais rapidamente diante do uso por via intravenosa e inalatória – fumada. Esse fato explica o maior nível de intensidade do crack quando comparado à cocaína, visto que os sais de cocaína são termolábeis e altamente passíveis de dissolução em meio aquoso, permitindo uma fácil absorção pela mucosa nasal. O crack, por outro lado, é insolúvel em

¹⁰ O termo "farmacocinética" refere-se à ação de um fármaco sobre um organismo específico, abrangendo o tempo necessário para sua absorção, biodisponibilidade, distribuição, biotransformação e, por fim, excreção.

¹¹ A "farmacodinâmica", por outro lado, é responsável pelo estudo dos efeitos do fármaco em sua região de ação. Ou seja, ela analisa os resultados fisiológicos provocados pela exposição ao medicamento, incluindo os mecanismos de ação e os efeitos induzidos – tanto os desejáveis quanto os colaterais.

água, mas solúvel em lipídios ou solventes orgânicos, sendo mais susceptível sua entrada no SNC (Castro, et al. 2015).

De acordo com o Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), entre os indivíduos que procuram tratamento, cerca de 16% fumam a cocaína; 25% utilizam a droga em sua forma injetável e 57% aspiram o pó (Netto, 2013), como demonstrado no gráfico abaixo.

Figura 10: Gráfico do percentual das formas de uso das distintas conformidades da cocaína.

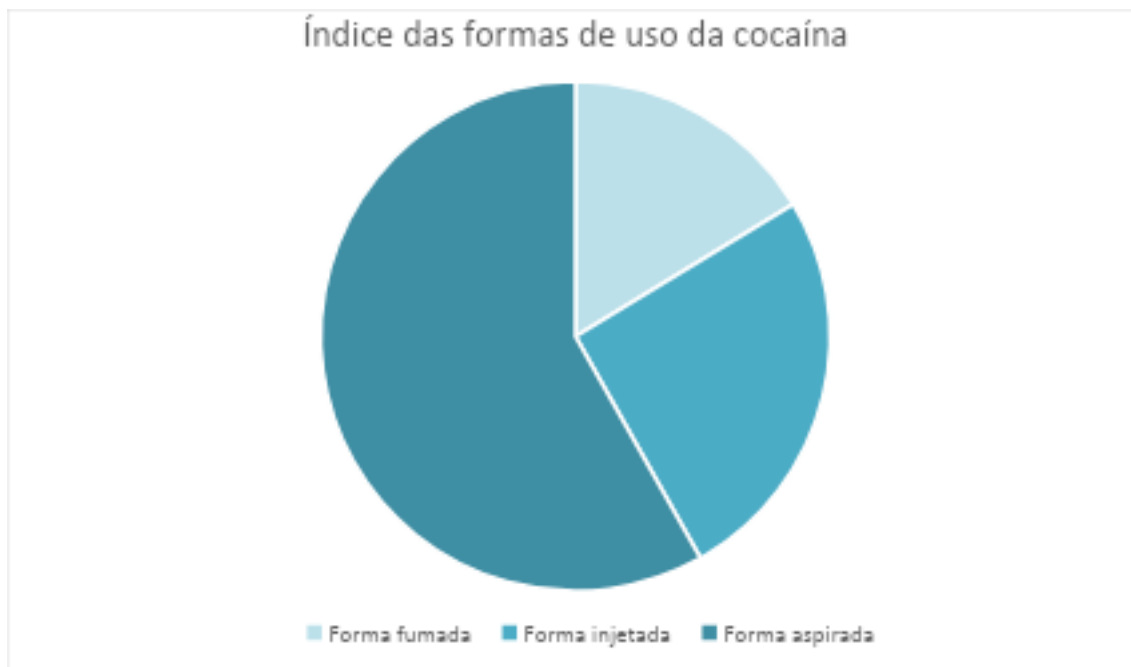


Figura 12: Gráfico dos índices de uso das distintas formas de cocaína de acordo com o CEBRID, havendo 2% como margem de erro. Autoria própria.

Pode-se definir como drogas de abuso substâncias que, independentemente da forma de administração, provoquem alterações no humor, nas habilidades cognitivas ou no funcionamento do SNC (Bernady; Oliveira, 2010). Para além da dependência, drogas de

abuso possuem como característica a ocorrência da síndrome de abstinência após a sua retirada. Essa síndrome pode ser definida como um conjunto de sintomas normalmente opostos aos efeitos toxicológicos agudos resultantes da droga, sendo responsável por ocasionar elevado desconforto ao indivíduo. Ainda que todas as drogas passíveis de induzir a dependência estimulem a síndrome de abstinência, seus respectivos sintomas e sinais, são relativos para cada droga. Portanto, estes respectivos sinais podem/devem ser medidos através das neuro-adaptações de sistemas neurais distintos; visto que os efeitos ocasionados pelas drogas de abuso decorrem da ativação do sistema meso-corticolímbico. Tal sistema se constitui por neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral (VTA) que se projetam no núcleo accumbens¹² (Lepsch, 2008).

Denomina-se como monoaminas compostos que, em sua estrutura química apresentam um único grupo amina. Dentre tais agrupamentos, se destaca o subgrupo das catecolaminas, que englobam neurotransmissores como a dopamina (DA), serotonina (5HT) e a noradrenalina (NA). Tais neurotransmissores são, por meio de estímulos, liberados em fendas pré-sinápticas em diversas áreas do cérebro (Silva, 2009) e rapidamente capturados por seus respectivos transportadores. Esses transportadores, situados nas terminações mesolímbicas e nigroestriais, encaminham as moléculas para áreas de sinapse onde, através de uma ação excitatória de baixa durabilidade, desencadeiam sua recaptação sináptica e a destruição por enzimas como a acetilcolina daquelas não provenientes de recaptação. Ou seja, essas proteínas transportadoras permitem que os neurotransmissores sejam degradados ou reabsorvidos por receptores na fenda em que foram liberados (Lizasoain, et al., 2002; Andrade, 2015; Castro, et al., 2015).

A cocaína, diante de sua estrutura química deveras semelhante à de um neurotransmissor, atua de mesmo modo no sistema mesocorticolímbico nos terminais monoaminérgicos (Andrade, 2015; Fermoseli, et al., 2017). Por meio do bloqueio

¹² O Núcleo Accumbens Humano (Acc) é a principal estrutura do Estriado Ventral, atuante em uma interface límbico-motora e capaz de desempenhar um papel central nos circuitos de recompensa cerebral. Está associado a funções emocionais, motivacionais e psicomotoras, além de estar envolvido em diversas patologias neuropsiquiátricas. Embora seja bem caracterizado em estudos com animais, seus limites, relações anatômicas e significado funcional ainda não estão completamente estabelecidos na espécie humana. Apesar disso, tornou-se um alvo para a estimulação cerebral profunda (ECP) no tratamento de doenças psiquiátricas refratárias ao manejo clínico convencional.

competitivo, essa droga é capaz de inibir as proteínas transportadoras dos sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e principalmente dopaminérgico (**Figura 11**). O resultado de tal ação é que as recaptações são anuladas, o que proporciona grande acúmulo e intensificação dos efeitos ocasionados pela dopamina, e em menores concentrações, da serotonina e noradrenalina no núcleo accumbens (Silva, 2009; Fermoseli, et al., 2017). O bloqueio dos transportadores de tais monoaminas explicam, por exemplo, o desenvolvimento de alguns efeitos colaterais característicos ao uso de cocaína: o bloqueio dos transportadores de dopamina, relaciona-se com a sensação de prazer e euforia; dos transportadores de noradrenalina, há efeitos periféricos autônomos, como complicações cardiovasculares; e dos transportadores de serotonina, há a atuação diretamente na modulação – ou remodelação – da homeostase do sistema nervoso central (Lepesch, 2008).

FIGURA 11: a cocaína nos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico.

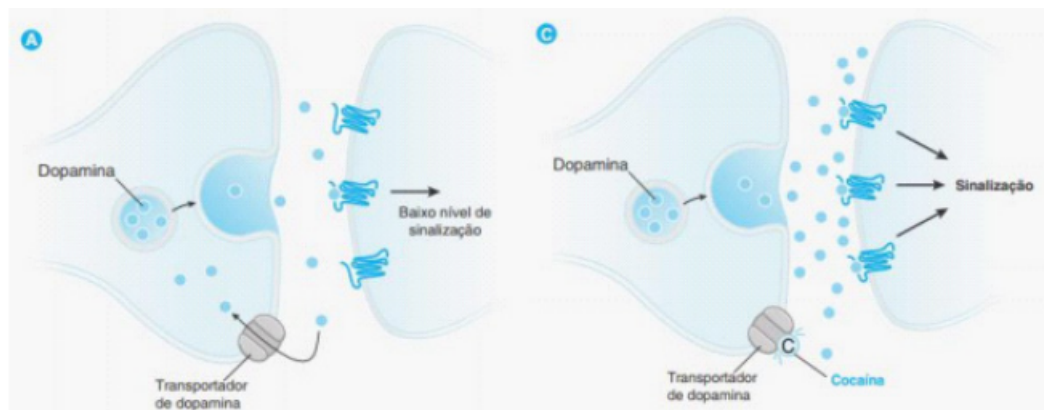


Figura 11: atuação da molécula de cocaína no processo de recaptação de monoaminas diante das áreas de sinapse. A: processo de liberação da dopamina sem a presença da cocaína e atuação regular da recaptação. B: inibição da recaptação a partir da presença da cocaína. Fonte: Fermoseli, et al., 2017. Adaptado de: Swift e Lewis.

Os receptores de dopamina encontram-se localizados predominantemente no SNC, entretanto, níveis mais baixos são encontrados no rim, esôfago, artérias cardíacas e gânglio autônomo (Lepesch, 2008). Estudos acumulados comprovam que grande parte das drogas de abuso atuam diretamente sob tais receptores, visto que as vias de recompensa

dopaminérgicas e opiodérgicas exercem função direta na propagação da sensação de prazer associado à alimentação, amor, reprodução etc. A liberação da dopamina no núcleo accumbens e córtex pré-frontal interfere diretamente na cascata neurobiológica resultando na liberação de serotonina; essa liberação induz com que as encefalinas localizadas na região do hipotálamo, articule a ação da dopamina em cima dos receptores D2 (Silva, 2009; Femoseli, et al., 2017).

Os receptores podem ser divididos em duas grandes subclasses: os tipos D1 (D1 e D5) e os tipo D2 (D2, D3 e D4). Ambas as classes desses receptores exercem papel intracelulares opostos. Os receptores do tipo D1 são acoplados a proteína Gs (estimulatória), responsável pela ativação da adenil ciclase¹³. Já os receptores do tipo D2 inibem a adenil ciclase por meio de sua via de sinalização com a proteína Gi (inibitória). A Adenil ciclase induz a formação de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) pela hidrólise de ATP, e o AMPc ativa a subunidade catalítica da proteína kinase dependente de AMPc (PKA) amplificando a cascata de sinalização. Para além da Adenil ciclase, registros apontam que a ativação de receptores do tipo D1 ativam a fosfolipase c (PLc), que estimula a hidrólise da fosfotidilinositol, mobilizando reservas de cálcio intracelular, enquanto a estimulação dos receptores do tipo D2 aumentam a condutância de potássio e reduzem o influxo de cálcio via canais ATP dependentes (Lepsch, 2008; Rego, 2022). Tal ação está diretamente correlacionada ao efeito anestésico local induzido pelo uso da cocaína. Diante do aumento da condutância de potássio, a cocaína altera a recuperação dos canais de Na⁺ nas células neuronais. Ocorre a redução do aumento da permeabilidade das membranas excitáveis na presença do Na⁺, comumente produzida por uma leve despolarização da referida membrana; tal redução irá impedir a condução de impulsos nervosos (Mariz; Silva, 2006; Luft; Mendes, 2007; Matos et al., 2022).

O bloqueio prolongado da recaptura resultante do uso crônico da droga induz a hipersensibilização dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos. Tal fator acarreta a depleção dopaminérgica, onde o organismo passa a produzir cada vez menos dopamina. Isso ocorre, pois, o controle do circuito cerebral dopaminérgico advém do sistema de

¹³ De acordo com Carvalho et al., 1997, a “adenilciclase ou adenilato ciclase é uma enzima ligada à membrana celular que converte o ATP intracelular em um segundo mensageiro, o AMPc. A elevação da concentração de AMPc ativa uma proteína cinase AMPc dependente que ativa outras enzimas através de fosforilação, resultando em resposta celular”.

neuromoduladores, o que compactua diretamente para a dependência em drogas. Ou seja, o uso contínuo da cocaína altera as células nervosas (taquifilaxia) e desenvolve rapidamente tolerância diante da alteração na homeostase do SNC, que passa a necessitar do elevado acúmulo de dopamina em suas terminações. Há pesquisadores, inclusive, que estudam o emprego de antagonistas da dopamina no tratamento da dependência em cocaína. A tolerância naturalmente obtida vem a ser o principal agente no provir de uma overdose¹⁴ (Scivoletto; 2001; Andrade, 2015).

Para além, no sistema serotoninérgico, a ação da cocaína ocorre de modo semelhante ao descrito anteriormente no sistema dopaminérgico. Nele, a recaptção da serotonina é inibida tal como ao de seu precursor, triptofano, dentro dos neurônios que compõe esse sistema, aumentando conseqüentemente a concentração dessas monoaminas nas fendas de sinapse (Castro et al., 2015). Diante disso, diversos estudos indicam que os receptores 5-HT1B desse sistema provocam efeitos importantes na modulação das alterações comportamentais, neuroquímicas e celulares na presença de cocaína (Silva et al, 2006); destes se pode destacar dois estudos. O primeiro, realizado por Parsons et al. (1998), evidenciou que a ativação dos receptores 5-HT1B potencializam as propriedades de reforço da cocaína, sendo conseqüentemente um potencializador do desenvolvimento da dependência à droga. Posteriormente, O'Dell e Parsons desenvolveram um estudo em 2004, onde demonstraram que a ativação desses mesmos receptores na Área Tegmental Ventral (VTA) potencializam o acúmulo de dopamina no núcleo acubens (Silva et al., 2006).

A via serotoninérgica se relaciona diretamente com os efeitos de abstinência e desordens psiquiátricas produzidos pela cocaína; bem como as alterações motoras comuns em pessoas intoxicadas. Diante disso, cabe ressaltar que mesmo diante da baixa atuação do sistema noradrenérgico nas propriedades reforçadoras da droga, tanto a noradrenalina quanto a serotonina relacionam-se para com as funções de controle de humor, cognição/percepção. A noradrenalina apresenta-se especificamente diante do comportamento motor fino e regulação da pressão arterial – diretamente impactada diante da presença da droga (Castro et al., 2015; Fermoselli, 2020).

¹⁴ Overdose é o termo designado para os efeitos decorrentes a uma exposição excessiva do organismo a substâncias depressoras do SNC, tais como opioides e sedativos hipnóticos. Em decorrência a essa hiperconcentração, culmina-se a falência de sistemas e/ou órgãos.

1.4.2: Manipulada quimicamente e politicamente: o indivíduo e a droga.

O consumo de drogas é algo que se faz presente na história da humanidade há milênios, e ainda hoje, coleciona cada vez mais adeptos de todas as idades, gêneros e classes sociais. Diante do seu uso crônico, o indivíduo fica suscetível ao desenvolvimento de determinadas síndromes psiquiátricas, como: depressão, ansiedade, bipolaridade e pânico. A intoxicação pode provocar crises compulsivas, quadros de paranóia, isquemia cerebral e cardíaca (Lepsch, 2008).

O uso abusivo da cocaína e seus derivados, culmina no desenvolvimento de comportamentos que estão diretamente correlacionados às neuroadaptações e a neuroplasticidade em determinadas estruturas cerebrais. As neuroadaptações, que ocorrem de forma adjunta às alterações neuroquímicas, reformulam os parâmetros da homeostasia do SNC e desencadeiam a síndrome de abstinência e a fissura (Ferreira et al., 2017).

Em decorrência a tais alterações, culmina-se a tolerância que pode ser definida como um dos sintomas da dependência. A tolerância é resultado da redução das respostas comportamentais e fisiológicas diante à substância frequentemente consumida. A referida droga é metabolizada pelo fígado em uma maior velocidade, necessitando consequentemente de maiores volumes para manter o equilíbrio do corpo (Scivoletto; 2001; Andrade, 2015).

A dependência de substâncias psicoativas infere diretamente nas relações de contexto familiar e social que circundam o cotidiano do usuário. Esse indivíduo torna-se sujeito a conflitos interpessoais e intrapessoais, tal como a estigmatizações, devido a reestruturação comportamental, da cognição e humor gerado pelo uso da droga. Dessa forma, há os efeitos farmacológicos e efeitos sociopolíticos decorrentes da política de drogas (Ferreira et al., 2017).

Essa problemática se reforça quando, ao longo dos anos, indivíduos cada vez mais jovens passam a consumir a cocaína e seus derivados. De acordo com o III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira realizado pelo ICICT Fiocruz, em 2018, a idade média do primeiro consumo de alguma substância ilícita é de 15,5 anos.

Essas informações relacionam-se diretamente com os dados sociodemográficos apresentados pelo II Relatório Brasileiro sobre Drogas, desenvolvido pelo Ministério da

Justiça e Segurança Pública. Nesse relatório, é elucidado que os usuários de crack são predominantemente jovens e adultos com idade média de 30,3 anos, sendo a maioria (78,7%) do sexo masculino. Tal como, torna-se evidente que questões étnico-raciais estão diretamente interligadas ao público principal que consome essa droga. Sob essa óptica, se sabe que: cerca de 79,2% são pessoas pretas e pardas; 57,6% completaram a 8ª série ou menos; 39,0% afirmaram estar em situação de rua; 95,8% não possui trabalho regular – “com carteira assinada” – e 48,8% afirmaram já terem sido presos pelo menos uma vez na vida. Outro ponto crítico se evidencia na afirmação de que o maior índice de usuários de crack predomina na região Nordeste. Sabe-se, de mesmo modo, que cerca de 2 milhões de brasileiros já consumiu a pasta base, crack ou oxi em algum momento (Laranjeira et al., 2013; Galduróz; Notó; Bedendo, 2021).

Estes mesmos dados comprovam que, o público mais exposto à cocaína e seus derivados são os marginalizados e invisibilizados perante o Estado. Trata-se de indivíduos cuja cor e classe encontram-se quase sempre atrelados, apresentando vulnerabilidade social e tendência à inserção ao racismo ambiental; localidades estas que possuem o acesso às referidas drogas, facilitado (Galduróz; Notó; Bedendo, 2021).

CAPÍTULO 2: A vacina anti-cocaína.

2.1.1 – O hapteno, uma molécula rudimentar.

Para entender o funcionamento da vacina Calixcoca, faz-se imprescindível iniciar sua caracterização pelo princípio, aquilo que vai estruturar a conformação química desse desenvolvimento: o hapteno. Tal termo, introduzido por Landestiner em 1920, tem como objetivo caracterizar uma molécula de baixo peso molecular, estranha ao organismo e por consequência de sua rudimentariedade, sujeita a incapacidade de induzir uma resposta imune por si só. Desta maneira, torna-se possível compreender a própria cocaína como um hapteno (Hosztafi, et al., 2024).

Diante do consumo – aspirado ou ingerido – dessa droga, a molécula do alcaloide cocaína é exposta a regiões de mucosas, onde serão adsorvidas. Através dessa adsorção, essa monoamina fica livre para adentrar na corrente sanguínea, e por ser um hapteno, não ser capaz de induzir uma resposta imune, por exemplo. Assim sendo, as moléculas ficam livres para acumular-se no SNC sem a interferência de barreiras imunológicas (Castro, et al. 2015).

Entretanto, determinadas moléculas haptênicas podem ser acopladas covalentemente a uma proteína capaz de induzir respostas imunológicas. Essas proteínas, denominadas como “carreadoras”, irão promover complexidade e peso molecular necessários para indução da conformação de anticorpos específicos (Hosztafi et al., 2024). Ademais, tem-se que a maior parte das moléculas de drogas de abuso são, em sua maioria, haptênicas; tal fator fundamenta suas propriedades de provocar os característicos sintomas de dependência. Essas propriedades físico-químicas permitem, portanto, a bioconjugação dessas moléculas, que culminará na obtenção de uma droga imunoconjugada capaz de gerar anticorpos específicos para as substâncias que antes não podiam ser reconhecidas. Entretanto, os haptenos, tal como os carreadores, precisam apresentar determinadas especificidades para que haja a promoção de uma resposta imunológica eficaz (Bremer; Janda; 2017; Kimishima, et al, 2017). Embasando-se nessa perspectiva, surge a proposta de vacina analisada neste estudo.

2.1.2 – Propriedades necessárias em moléculas haptênicas de drogas de abuso para sua conjugação a um carreador:

Certas drogas de abuso apresentam haptenos com estruturas químicas que favorecem uma maior eficácia em sua conjugação a uma outra molécula. Propriedades como farmacocinética, tamanho, peso molecular e complexidade química, influenciam diretamente na síntese de um composto imunogênico. Essas características determinam como a molécula interage com o organismo e sua capacidade de formação de estruturas que podem induzir a produção de anticorpos. O etanol (peso molecular de 46 g/mol), por exemplo, é uma substância de abuso altamente presente na sociedade, entretanto, sua composição química impossibilita uma possível conjugação, e por consequência, indução de anticorpos específicos. Para que seja feito o carregamento, o hapteno necessita de uma quantidade de átomos de nitrogênio e oxigênio que seja capaz de promover a conformação das ligações de hidrogênio. O etanol possui a capacidade de formar apenas uma ligação, o que impede diretamente sua conjugação ao carreador e evidentemente, a produção de uma possível vacina. Nessa mesma perspectiva, ressalta-se a metanfetamina (peso molecular de 149 g/mol), considerada a droga mais improvável de compor uma vacina anti-droga; visto que essa substância apresenta um único átomo de nitrogênio. Outro fator que infere na possibilidade de imunoconjugação dessas drogas se dá pela alta semelhança do etanol para com a fenilalanina¹⁵ e da metanfetamina com a serina¹⁶ (Bremer; Janda, 2017; Kimishima et al, 2017).

Entretanto, há outras drogas que apresentam conformações químicas propícias a uma conjugação com moléculas carreadoras. A heroína e oxicodona são substâncias com peso molecular de 369 e 315 g/mol, respectivamente, apresentando uma complexa estrutura tridimensional que pode ser composta por cinco ou mais heteroátomos. O alto índice de complexidade química de um determinado opioide, se faz essencial para contribuir com o papel da molécula carreadora de promover epítomos de alta capacidade imunogênica

¹⁵ Trata-se da fenilalanina um aminoácido essencial – incapaz de ser produzido pelo corpo humano é essencialmente obtido por meio da alimentação – que se caracteriza por sua indispensabilidade na formação de neurotransmissores como a epinefrina e dopamina tal como na síntese de proteínas diversas.

¹⁶ A serina, por outro lado, é um aminoácido produzido pelo organismo humano atuante no SNC, sistema imunológico, respiração celular, síntese proteica e outros.

(Bremer; Janda, 2017). No contexto da Calixcoca se tem o hapteno da cocaína, sendo este considerado um alcaloide tropanico; ou seja, que contém um anel tropano em sua estrutura química como elucidada a **Figura 12** (Sad, 2023).

FIGURA 12: A cocaína e o anel tropano.

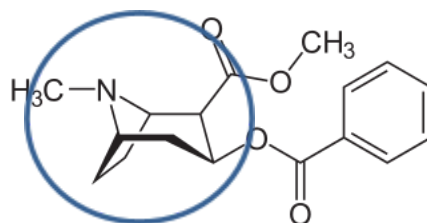


Figura 22: Estrutura química da molécula de cocaína com sinalização ao anel tropano que a compõe. Fonte: Wikimedia Commons. Acesso em: 25/10/2024. Adaptado pela autora.

A molécula de cocaína apresenta características que a torna passível da técnica de imunoconjugação empregada na formulação das vacinas anti-drogas; dentre elas: peso molecular de 303 g/mol, quantidade de átomos de nitrogênio e oxigênio e complexidade de sua estrutura química. Contudo, ao longo dos avanços no âmbito de uma vacina anti-cocaína, tornou-se evidente que para uma eficaz indução de anticorpos específicos, seria necessário a modificação química do hapteno desse alcaloide, visando o aumento da complexidade – e por consequência, imunogenicidade – do composto cocaína + carreador e condições específicas para a conjugação. Tais alterações se deram, na maior parte dos casos, por meio da implementação de um grupo funcional, como os grupamentos tiol, amina ou carboxila. Para além, faz-se usual também a implementação de peptídeos de ligação entre tais haptenos e suas respectivas moléculas carreadoras (Sad, 2023).

Diante dessas alterações químicas, passou-se a ter haptenos de distintas conformações, sendo o GNE, GNC, GND, GNT e a succinilnorcocaína os principais (**Figura 13**). Hodiernamente, se tem o GNE como o hapteno mais utilizado devido a sua maior estabilidade química quando comparado aos demais (Sad, 2023).

FIGURA 13: Principais estruturas das moléculas modificadas da cocaína

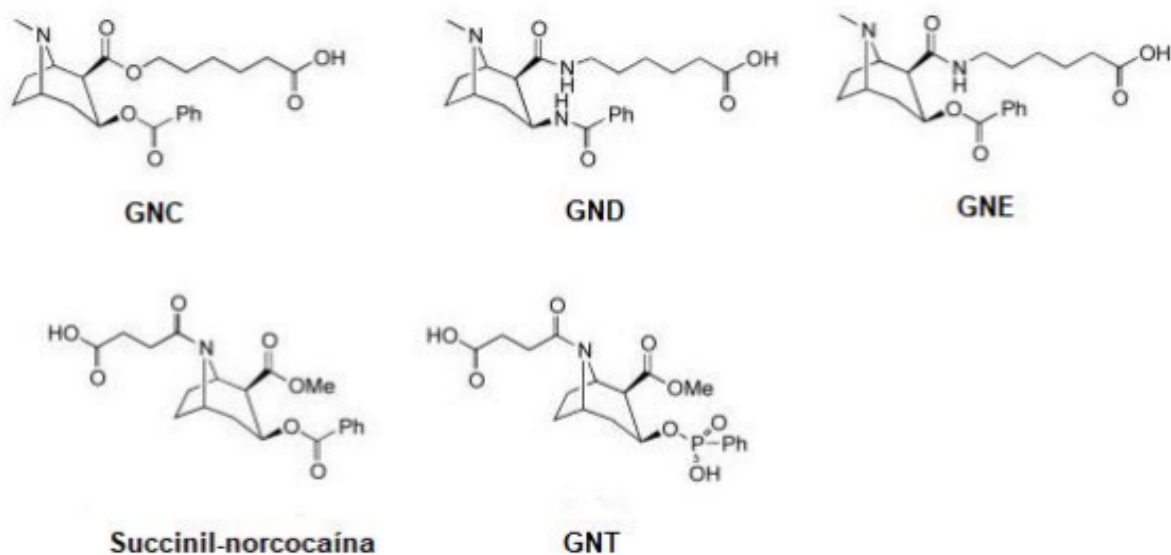


Figura 13: Representação gráfica das distintas moléculas de cocaína sintetizada em laboratório visando melhorar a imunogenicidade. Fonte: Augusto, 2020.

Das principais moléculas modificadas apresentadas, o GNC se mostra como a mais eficiente na capacidade de induzir a produção de anticorpos com grande afinidade pela cocaína. Entretanto, tal molécula possui como adversidade a grande susceptibilidade à hidrólise, o que culmina na interferência de bons resultados clínicos mesmo diante das referidas vantagens. O GND, de mesmo modo, possui proficiência na indução de anticorpos; entretanto, há como delimitação a dificuldade em obter grandes volumes de tal produto diante de seu específico processo de síntese. Em uma produção de larga escala, por exemplo, o seu processo seria um fator interferente a se considerar. Sobre esse hapteno, Carrera et al. (2001) sintetizou o acoplamento do GND à molécula proteica hemocianina do molusco *Megathura crenulata* (KLH), o qual foi capaz de induzir a produção de anticorpos anti-cocaína de alta especificidade em biomodelos do tipo roedor. Tais anticorpos foram capazes de reduzir a concentração da droga no corpo estriado e cerebelo destes roedores vacinados (Augusto, 2020).

O hapteno GNE destaca-se, como mencionado anteriormente, por sua estabilidade química, fazendo-se passível de hidrólise apenas sob ação da enzima butirilcolinesterase. Assim, o GNE foi igualmente conjugado ao transportador KLH (**Figura 14**), resultando em uma combinação que levou à produção de altos níveis de anticorpos específicos contra a cocaína, consolidando-o como a molécula preferida na formulação desses imunocombinados; dada a sua capacidade de gerar uma resposta imune robusta e específica, principalmente no âmbito de desenvolvimento de uma vacina anti-cocaína (Augusto, 2020; Sad, 2023).

Ademais, a succil-norcocaína e o GNT também foram conjugados a proteínas carreadoras, apresentando índices de anticorpos específicos consideráveis; entretanto, o GNE até o presente momento mostra-se como o portador de características mais fundamentais para a tecnologia anti-cocaína (Augusto, 2020).

FIGURA 14: Conjugação da molécula da cocaína a um hapteno.

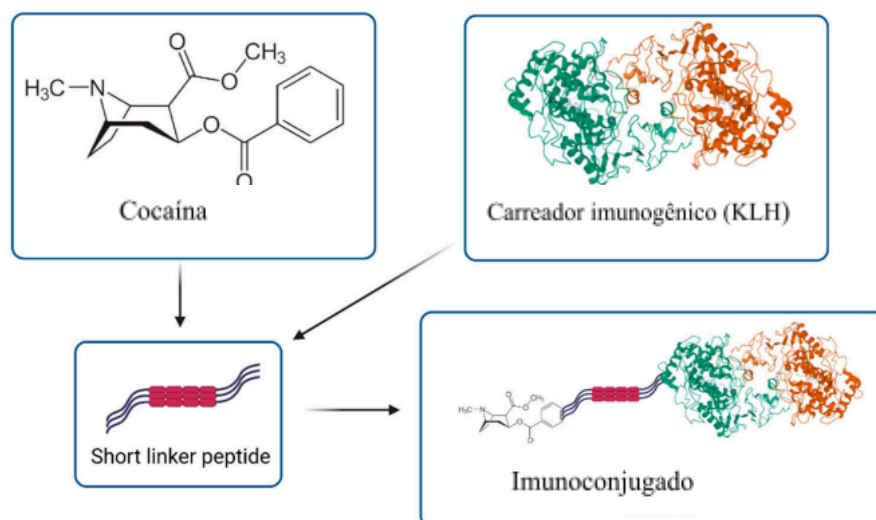


Figura 14: Diagrama sistemático que ilustra o processo de síntese de um imunocombinado constituinte de uma vacina anti-droga. Fonte: Hossain et al., 2022. Traduzido pela autora.

2.2 – As vacinas anti-drogas.

Drogas de abuso são substâncias que se fazem presente na sociedade desde os primórdios. Diversos fatores, como o contexto social dos consumidores, o imaginário social – por exemplo, se a droga confere status e se isso é visto de forma pejorativa ou enobrecedora –, o custo da substância, entre outros, estão diretamente relacionados à frequência de seu uso. Tal como esses fatores estão diretamente atrelados à farmacocinética e à farmacodinâmica. Ou seja, o conjunto de influências de cunho social e de cunho biológico/farmacológico, podem elucidar o que provoca a necessidade de consumo constante de uma substância. Visando isso, pesquisadores ao longo das últimas décadas passaram a investigar formas de desenvolver métodos para a dependência em drogas de abuso, como, por exemplo, as chamadas clínicas de reabilitação e imunoterápicos. Dado isso, se sabe que moléculas haptênicas não são reconhecidas pelo sistema imunológico de defesa do organismo humano; portanto, drogas como a cocaína, por exemplo, possuem como característica a capacidade de ultrapassar a BHE e acumular-se no SNC. Foi visando isso, portanto, que em 1970 surgiu os primeiros estudos relacionados com a indução de anticorpos específicos às drogas, por meio do transporte dessas substâncias associadas a proteínas carreadoras (Spector; Parker, 1970; Spector, 1971; Van Vunakis et al., 1972; Spector et al., 1973; Bremer; Janda, 2017).

Na década de 70, Spector e Parker desenvolveram um estudo sobre o emprego de um radioimunoensaio para detectar morfina em um organismo, e como resultado, tiveram a elucidação de anticorpos específicos a ela. Spector e Parker foram os primeiros a descrever tal relação, entretanto, afirmaram não compreender se a mesma poderia interferir na farmacocinética da droga em um organismo (Spector, Parker, 1970). Posteriormente, Bonese et al. (1974) demonstraram pela primeira vez a aplicação dessa especificidade de anticorpos anti-drogas salientada por Spector e Parker. Bonese e sua equipe formularam a conjugação do hapteno da morfina com a Albumina de Soro Bovino (BSA), somando à composição o adjuvante de Freund's¹⁷. Sabe-se que a heroína é um narcótico derivado da

¹⁷ Denomina-se como adjuvante substâncias que, quando associadas a um antígeno, permitem o aumento da produção de anticorpos ou melhora das reações imunes que são mediadas por células. Eles são classificados de acordo com suas características físicas, podendo ser: surfactante (inorgânicos, orgânicos naturais e orgânicos sintéticos), em forma de vesículas (emulsões, lipossomas, complexos imunoestimulantes e sistemas particulados) ou solúvel em água (citocinas, toxina da cólera e o muramil dipeptídeo) (Nunes et al., 2009).

O adjuvante de Freund possui forma de vesícula, com propriedade emulsificadora, podendo ser completo ou incompleto. O completo possui em sua composição 85% de óleo mineral, 15% de emulsificante

morfina, o que caracteriza a alta semelhança entre sua composição química e conformidade molecular. Isso, portanto, permitiu que tais pesquisadores pudessem analisar a presença de anticorpos específicos à heroína, após exposição de um macaco Rhesus à tal substância (Bonese et al., 1974; Bremer; Janda, 2017).

Em sequência, o método de imunização voltado a narcóticos ficou livre de registros científicos por cerca de 20 anos, até o desenvolvimento das imunoterapias para cocaína e nicotina entre 1995 e 1999. Carrera et al. (1995) desenvolveram a conjugação entre a molécula de cocaína, BSA e o adjuvante de Freund's como feito anteriormente com a morfina (Carrera et al., 1995; Bremer, Janda, 2017). Em 1996, Fox et al. desenvolveram uma pesquisa que visava a análise da eficácia da vacina anti-cocaína em biomodelos do tipo roedor. Por meio dessa pesquisa, foi possível compreender que em decorrência da vacinação, a farmacocinética da droga nos roedores tinha seus efeitos reduzidos após 30 segundos. No mesmo período, Hieda et al. utilizaram a mesma tecnologia para desenvolvimento de uma vacina capaz de induzir anticorpos anti-nicotina. Estes pesquisadores sintetizaram uma derivação da molécula de nicotina, denominada como “CMUNic”, a qual foi igualmente conjugada ao KLH. Entretanto, por mais que resultados tenham sido obtidos, estes não foram considerados promissores devido à baixa indução de respostas imunológicas a tais drogas de abuso (Fox et al., 1996; Hieda et al., 1997, 1999; Bremer; Janda, 2017).

Ainda que os efeitos obtidos não tenham sido vistos como um êxito, foram fundamentais para a compreensão do mecanismo de ação das vacinas imunoconjugadas anti-drogas (Hieda et al., 1999).

2.2.1 – O mecanismo de ação das vacinas anti-drogas.

Vacinas anti-drogas possuem como principal mecanismo a síntese de conjugados compostos por: hapteno de uma droga de abuso, uma proteína carreadora e um adjuvante. Tal síntese permite que as moléculas haptênicas – antes, irreconhecíveis pelo sistema imune – sejam identificadas pelo sistema de defesa e haja a indução de uma resposta imune

com 500 µg de *Mycobacterium tuberculosis* inativada. Já o adjuvante incompleto de Freund (IFA) não possui o constituinte bacteriano (Nunes et al., 2009).

mediada por anticorpos IgG. Ou seja, após a produção, quando o organismo for novamente exposto a tal substância, ele irá reconhecer a molécula e ligar-se a ela por afinidade; a dada molécula haptênica, portanto, terá o aumento de seu peso molecular e conseqüentemente a ultrapassagem da BHE impedida. Ultrapassar a BHE é o que permite a chegada da droga no SNC e promoção de seus efeitos característicos. Com a cocaína, por exemplo, se a molécula sequer chegar às áreas de sinapse, ela é impossibilitada de inibir a recaptação da dopamina (**Figura 15**) e dos outros neurotransmissores envolvidos, tal como provocar a remodelação da homeostase cerebral responsável pela abstinência (Fox et al., 1996; Pereira, 2019; Hossain, 2022; Sad, 2023).

FIGURA 15: Atuação dos anticorpos específicos à cocaína na BHE

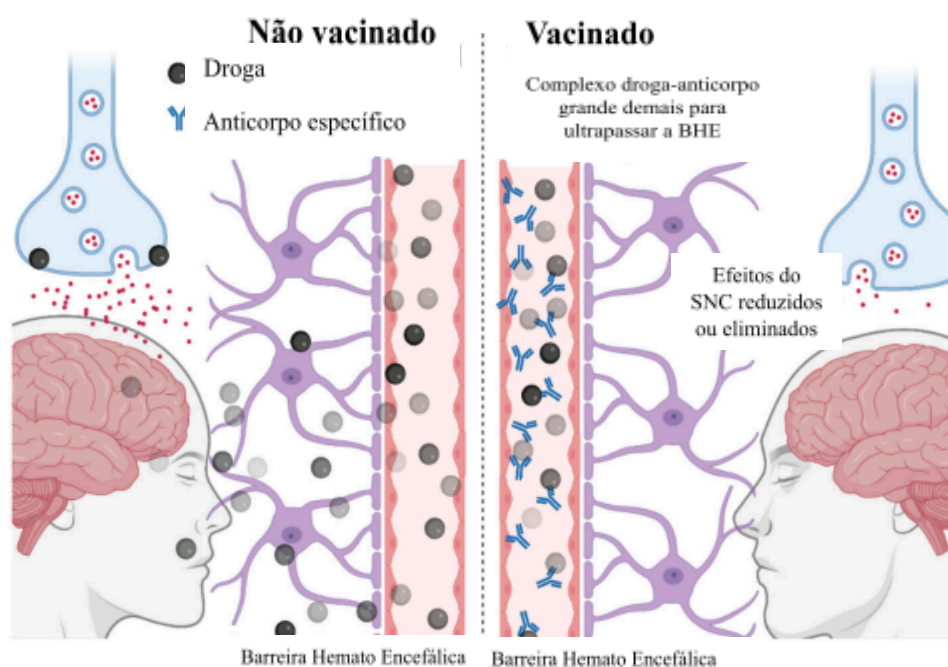


Figura 15: Mecanismo de ação dos anticorpos anti-drogas. SNC: Sistema Nervoso Central, BHE: Barreira hemato encefálica. Fonte: Hossain et al., 2022 adaptado pela autora.

A imagem acima ilustra o percurso da droga pela BHE até as áreas de sinapse, diferindo um indivíduo que possui anticorpos anti-droga (Vacinado) e o que não tem (Não

vacinado). O indivíduo que não foi vacinado, ou seja, sem o anticorpo específico, têm as moléculas da droga acumuladas nas áreas de sinapse sem impedimentos. O indivíduo vacinado, por outro lado, já apresenta complexos-anticorpos. Essa ligação os torna incapazes de ultrapassar a Barreira; eliminando ou reduzindo significativamente os efeitos da referida substância no SNC (Hossain et al.,2022).

Compreendendo seu mecanismo, percebe-se, portanto, que a principal forma de obter êxito na resposta imunológica ativa decorrente da vacina, se dá através da síntese do imunoconjugado. Este deve apresentar estrutura química complexa, um bom adjuvante e especificidades para o carregamento, tal como um bom carreador (Cai et al., 2013; Sad, 2023). Para o desenvolvimento de vacinas anti-drogas, os haptenos são normalmente conjugados ao BSA, KLH e à toxina tetânica. O BSA se faz usual por possuir alta solubilidade em meio aquoso, e 30-35 lisinas disponíveis em sua superfície – essencial para o carregamento –. Entretanto, a tendência é que tal substância entre em desuso por sua origem animal, responsável pela impossibilidade de determinação exata de seus componentes. Nos Estados Unidos, Europa e Brasil, por exemplo, o uso de BSA em composição de vacinas humanas não é recomendado; principalmente pela chance de contaminação por príons¹⁸. O KLH, ainda que igualmente de origem animal, permanece sendo utilizado para o desenvolvimento de vacinas, principalmente nas terapêuticas contra o câncer. O KLH possui cerca de 2000 lisinas propícias para o carregamento de um hapteno, o que contribui para a preferência de seu uso no âmbito (Butler, 1977; Pravetoni et al., 2012; Hostaszfi, 2024). A toxina tetânica, de mesmo modo, é amplamente utilizada na produção de vacinas imunoconjugadas – sejam estas anti-drogas ou não – devido sua capacidade de induzir elevados índices de resposta imune diante sua alta potencialidade (Chang, 2022). Portanto, através da identificação dos fatores ideais para a conjugação (hapteno + peptídeo de ligação + carreador + adjuvante), tem-se a formulação de uma vacina anti-droga como esquematizado pela **Figura 16**.

FIGURA 16: Processo de formulação de uma vacina anti-droga.

¹⁸ Príons são proteínas que passam por modificações pós-traducionais. Quando comparado a uma proteína “normal”, possuem sua estrutura secundária formada por folhas β -pregueadas ao invés de apresentarem um arranjo α -hélice. Essas diferenças fazem com que tais proteínas desenvolvam funções infecciosas, neurodegenerativas etc. Príons são resistentes à ação das proteases, e portanto, difíceis de combater.

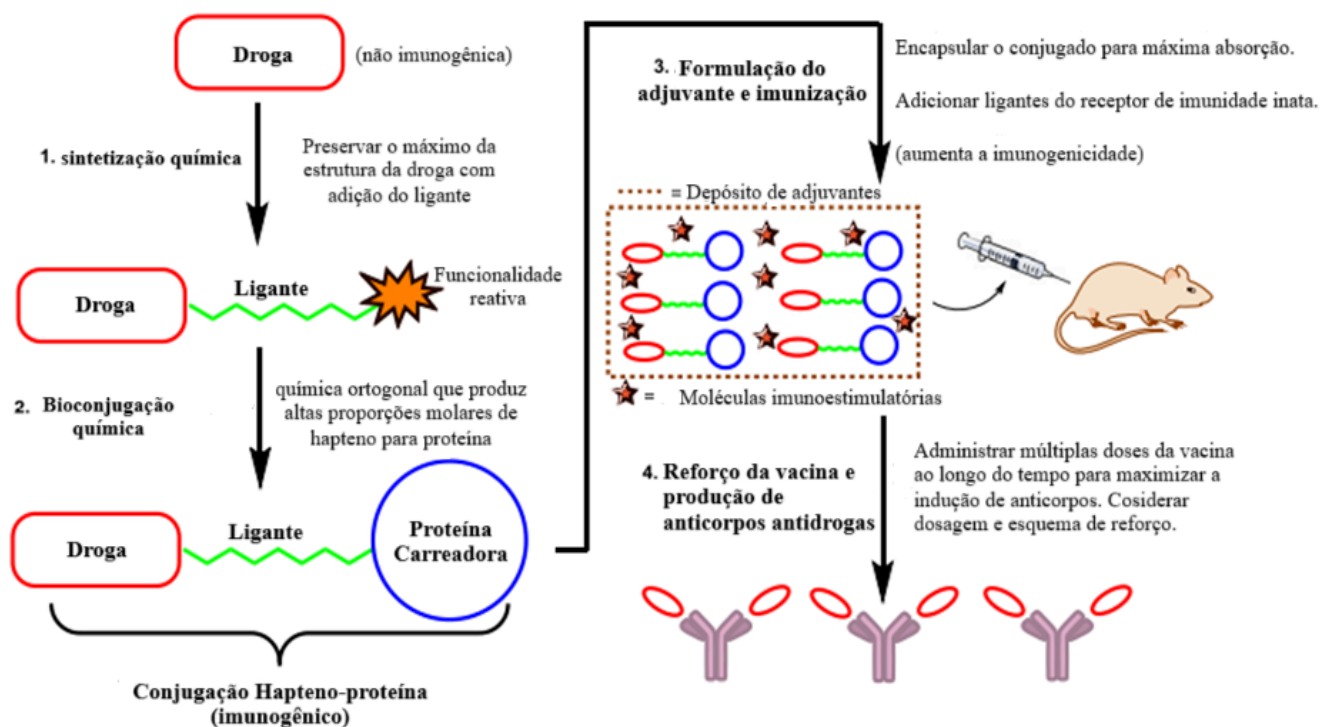


Figura 16: Esquema de formulação de uma vacina anti-droga. Fonte: Bremer, Janda, 2017, traduzido pela autora.

2.3 – Os Calixarenos.

Os calixarenos – ou Calix[n]arenos¹⁹ – podem ser classificados como moléculas orgânicas organizadas em estruturas macrocíclicas de pontes metilênicas. Tais pontes são formadas a partir da orto-condensação proveniente de compostos fenólicos *p*-substituídos e formaldeído. Estes compostos permitem uma ampla variedade de funcionalidades que podem ser aplicadas; dentre elas, principalmente a capacidade de atuar como receptores e complexadores de outras moléculas como aminoácidos, pequenas moléculas orgânicas, ânions e cátions. A referida propriedade advém de sua própria conformação variada e cavidades de distintas dimensões (Dupont, 2008; Varejão, 2013; Santos, 2020).

Calixarenos podem ser sintetizados de variadas maneiras, entretanto, se mostra como o modo mais usual quando o processo ocorre através de um meio básico composto

¹⁹ Corresponde como “[n]” o número de anéis fenílicos que compõem uma determinada molécula de calixarenos; visto que estes podem – comumente – variar de acordo com sua síntese.

por fenóis *p*-substituídos com formaldeído. Tal síntese decorre por meio da condensação, podendo gerar produtos – calixarenos – em uma única etapa. Ademais, outra maneira de sintetizar essas moléculas se dá através da condensação de fragmentos; onde sintetiza-se inicialmente um produto linear de duas ou três unidades, e por subsequência, a ciclização com fenóis substituídos (Santos, 2020).

A forma em que a molécula de calixarenos for sintetizada pode ocasionar distintas conformações estruturais. Cornforth (1955) *apud* Santos (2020) descreveu pela primeira vez, por exemplo, que o calix[4]arenos poderia assumir quatro conformações estáveis: conformação cone, cone parcial, 1,2-alternada e 1,3-alternada; como ilustrado na **Figura 17**. Estas distinções são provenientes da inversão dos anéis fenílicos, os quais são de extrema importância pois sua quantidade determina a capacidade possível de conformações estáveis para um determinado calixarenos. Isto evidencia-se perante a análise do calix[6]arenos que apresenta 8 conformações estáveis e o calix[8]arenos, que apresenta 16.

FIGURA 17: Conformações químicas estáveis do calix[4]arenos.

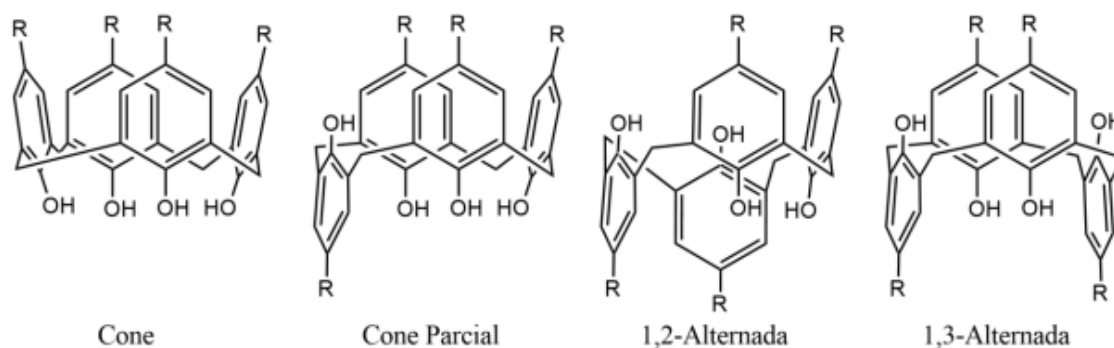


Figura 17: estrutura química das conformações estáveis possíveis da molécula de calix[4]reno. Fonte: Santos, 2020.

Tais compostos sintetizados podem passar por modificações tanto na cadeia inferior quanto na superior (**Figura 18**) a fim de alterar os tamanhos da cavidade e conseqüentemente, capacidade de complexação. Essas substituições podem ser

compreendidas, por exemplo, pela adição de grupos ácidos ou básicos para que obtenham a propriedade de se ligar à metais (Santos, 2020).

As alterações na molécula podem ser feitas na cadeia superior através de substituições na posição *para*, na coroa inferior por reações nos grupos hidroxila ou reações nas pontes dos anéis fenólicos que a compõe. Isso será imprescindível para o aumento de sua complexidade e condições para aplicação nos mais diversos âmbitos (Dupont, 2008). Eles, por exemplo, já tiveram êxito em atividades antivirais, antibacterianas, antifúngicas e anticancerígenas, para além de sua baixa citotoxicidade (Sad, 2023).

FIGURA 18: Cadeia superior e inferior do calix[4]areno.

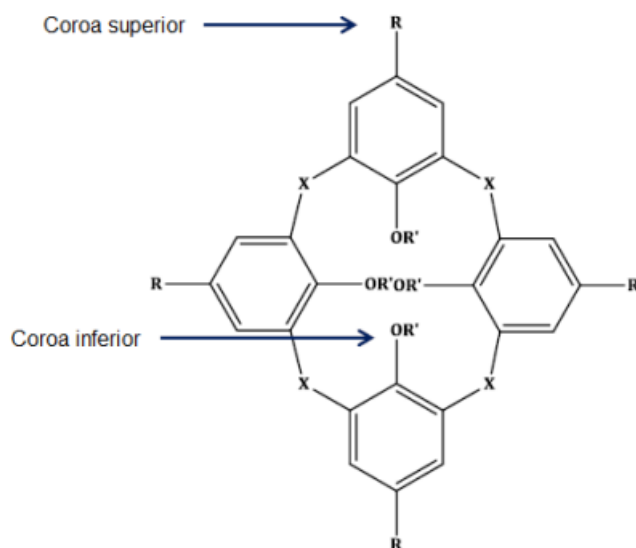


Figura 18: Diagrama esquemático da estrutura de um calix[n]areno, em que R é o p-substituinte na coroa superior, X é a unidade de ponte e R' é o substituinte na coroa inferior. Fonte: Santos, 2020.

As possibilidades funcionais permitidas por essa molécula a tem colocado no foco de diversas comunidades científicas, inclusive a farmacêutica (Varejão, 2013). Foi diante desta perspectiva, inclusive, que o calixareno foi empregado no desenvolvimento alvo deste trabalho: A vacina Calixcoca desenvolvida pela Universidade Federal de Minas Gerais.

2.4.1 – A Calixcoca.

O desenvolvimento de uma vacina anti-cocaína se mostra como algo promissor desde sua primeira formulação, desenvolvida por Carrera e sua equipe (1995). Tanto seus estudos quanto os sucessores de sua linha de raciocínio, tiveram êxito em diversos âmbitos, como em ensaios de citotoxicidade e identificação de anticorpos específicos (Fox, 1996). Entretanto, não suficiente para a sua chegada ao comércio.

Um dos principais fatores interferentes se dava pela baixa produção de anticorpos específicos. Utilizava-se para a síntese do imunoc conjugado, proteínas já imunogênicas; ou seja, fazia-se passível a indução paralela de anticorpos para a cocaína e para a proteína carreadora, tal como anticorpos anti-droga de baixa afinidade (Santo, 2023). Se tem como as mais utilizadas nos estudos anteriores, proteínas como, KLH acoplada ao GNC (Carrera et al., 1995), o BSA ligado à cocaína (Fox et al., 1996), a proteína do adenovírus acoplada ao GNE (Koob et al., 2012), e a toxina da cólera acoplada à succil-norcocaína, sendo essa a única a avançar até os ensaios clínicos I e II (Moreno, Janda, 2009; Santo, 2023).

Visando tais adversidades, na última década, grupos de pesquisa da UFMG²⁰ estão se dedicando para o desenvolvimento de uma vacina anti-cocaína cujo carreamento se dê através de uma proteína totalmente sintética: o calixarenos (Santo, 2023). Os pesquisadores se inspiraram em um estudo realizado por Geraci e sua equipe em 2008, que diante de uma plataforma montada sob a estrutura tridimensional do calix[4]arenos e calix[8]arenos, conseguiram desenvolver uma resposta imune anticâncer. Desse modo, seguindo a mesma linha de raciocínio, foram realizados os primeiros estudos sobre a calixcoca (Neto, 2021).

2.4.2 – A produção da Calixcoca.

A princípio, a síntese da referida vacina foi realizada a partir de dois componentes: o calixarenos composto por 4 anéis fenólicos e o composto por 8 anéis fenólicos; assim

²⁰ Tais grupos de pesquisa consistem no Núcleo de Pesquisa de Vulnerabilidade e Saúde (NAVeS) da Faculdade de medicina da UFMG, coordenado pelo professor Frederico Duarte Garcia; pelo Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB) do Departamento de Química da UFMG, Grupo coordenado pelo professor Ângelo de Fátima; e a professora Gisele Assis Castro Goulart, do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia, também da UFMG (Santo, 2023).

surgia a V4N2 e V8N2. Nessa formulação, há o acoplamento de 4 moléculas de cocaína (GNE) a plataforma do calixareno como ilustrado na **Figura 19**.

FIGURA 19: Estrutura química da molécula UFMG-V4N2.

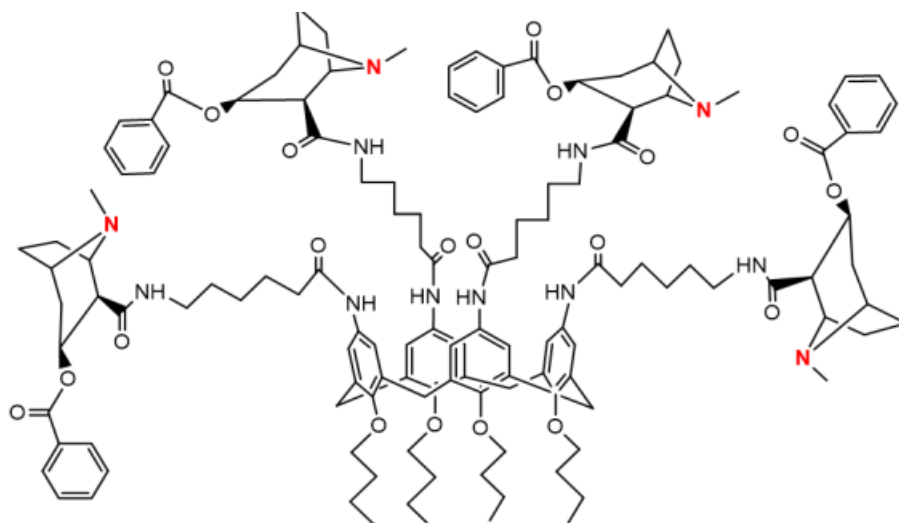


Figura 19: Estrutura representativa de 4 moléculas de cocaína modificada (GNE) acopladas a plataforma do calix[4]areno; o V4N2. Fonte: Santo, 2023.

De acordo com Neto (2022), a síntese da calixcoca ocorre da seguinte forma:

Em um tubo do tipo Falcon de 15 ml, deve ser adicionada “uma quantidade adequada” da molécula de V4N2 ou V8N2. Em sequência, no mesmo tubo, faz-se necessário a adição de DMSO e do adjuvante de Freund – no protocolo, não há preferência explícita entre o completo ou incompleto – e uma solução salina.

Posterior a adição das substâncias, haverá no tubo uma mistura heterogênea – ou seja, de duas fases – que deverá ser posta no Vortex®, em uma agitação de 3000 rpm durante 20 minutos. Ao final, a mistura deverá ser imediatamente estocada em gelo até o momento da administração.

2.4.3 – Ensaios pré-clínicos da Calixcoca.

A referida vacina vem sendo alvo de grande foco da mídia e pesquisadores do âmbito. Estudos realizados entre 2019 e 2023 exploraram a eficácia, segurança e imunogenicidade dessa vacina em diferentes biomodelos, abrangendo desde camundongos e ratas prenhas até primatas não humanos. O conjunto dessas investigações busca construir uma base para futuros ensaios clínicos em humanos a fim de comprovar a Calixcoca como uma ferramenta terapêutica. A seguir, detalha-se o escopo metodológico e os resultados obtidos nos principais ensaios pré-clínicos do desenvolvimento da UFMG-VAC-V4N2 (Pereira, 2019; Sabato et al., 2023; Sad, 2023; Santo, 2023).

Em 2019, Pereira investigou técnicas de ensaio de absorção imunoenzimático (ELISA) para avaliar a reatividade de anticorpos anti-cocaína do tipo IgG em camundongos. O estudo comparou os métodos ELISA indireto, de captura e competitivo, visando a detecção de anticorpos específicos produzidos em resposta ao conjugado GNE-KLH. As técnicas foram avaliadas em termos de sensibilidade, especificidade e aplicabilidade em diferentes cenários experimentais. O ELISA indireto mostrou-se mais sensível e específico, sendo ideal para a detecção de baixos níveis de anticorpos, enquanto o ELISA competitivo apresentou melhor desempenho em amostras com altas concentrações. Ainda que não tenha sido utilizada a formulação da UFMG-VAC-V4N2, o estudo desenvolvido por Pereira fez-se fundamental para a utilização do ELISA como ferramenta para monitoramento imunológico em estudos subsequentes. A pesquisadora, entretanto, apresenta em seu trabalho outras possíveis formas de análise; como os ensaios de microarranjos líquidos baseados em microesferas, que apresentam algumas vantagens em relação às outras, como a análise simultânea de analitos e, conseqüentemente, redução de custo e tempo.

Posteriormente, em 2021, Neto et al. desenvolveram o primeiro estudo que descreve a síntese da molécula UFMG-V4N2 (GNE + adjuvante de Freund + Calixarenos). O estudo possuiu como objetivo a produção da molécula a partir do calix[4]arenos e calix[8]arenos. Estudos foram realizados em biomodelos do tipo roedor, a fim de analisar a indução de anticorpos específicos à cocaína em comparação ao GNE-KLH, V4N2 e V8N2. Foi percebido que as moléculas de GNE acopladas ao calixarenos possuem imunogenicidade

maior e, quando comparadas entre si, a V4N2 apresentou maiores níveis de anticorpos. Tal estudo foi fundamental para novas perspectivas acerca de uma possível vacina anti-cocaína.

Avançando no entendimento da eficácia da vacina, Santo (2023) conduziu um estudo com foco na proteção materno-fetal durante a exposição à cocaína no período gestacional e perinatal. O estudo utilizou roedores fêmeas (Wistar prenhas), imunizadas antes e durante a gestação, para avaliar se a UFMG-VAC-V4N2 poderia impedir os efeitos adversos da droga sobre os fetos. Parâmetros como viabilidade fetal, desenvolvimento embrionário, peso dos filhotes e níveis de anticorpos IgG foram monitorados. Os resultados obtidos através do ELISA demonstraram que não houve indução de anticorpos específicos para a cocaína em nenhuma das ratas, prole ou leite materno; Santo apresenta que tal parâmetro decorre de uma degradação das moléculas UFMG-V4N2 utilizadas no estudo. Como conclusão, foi discutida a importância, portanto, de maiores e melhores padronizações nos estudos referentes a tal vacina.

Ainda em 2023, Sad realizou um estudo pré-clínico para avaliar a segurança da UFMG-VAC-V4N2 em ratas grávidas. O objetivo principal foi garantir que a vacina não apresentasse toxicidade para as mães ou fetos. As ratas foram imunizadas em diferentes fases da gestação, e reações locais e sistêmicas, além de biomarcadores de inflamação, foram avaliados. Os resultados indicaram que não houve apresentação de toxicidade da vacina nas mães ou prole ou impacto negativo no desenvolvimento fetal. Parâmetros hematológicos e bioquímicos permaneceram dentro dos limites fisiológicos. Entretanto, não foram reconhecidos anticorpos anti-cocaína neste estudo, por apresentar a mesma problemática enfrentada por Santo: a degradação da molécula UFMG-V4N2, identificada através de uma ressonância magnética nuclear.

Em um estudo desenvolvido por Assis et al. em 2022 e publicado em 2023, foi realizada a primeira formulação da UFMG-VAC-V4N2 utilizando apenas excipientes e adjuvantes aprovados para uso em humanos²¹. Outras estratégias aplicadas neste estudo foram a obtenção de um produto facilmente estocável, escalonável e capaz de impedir a chegada da droga no SNC. Tais objetivos foram analisados utilizando biomodelos do tipo roedor; os objetivos foram alcançados e índices consideráveis de anticorpos anti-cocaína foram obtidos.

²¹ Os adjuvantes utilizados nesse estudo não foram descritos ou caracterizados.

Por fim, Sabato e sua equipe, também em 2023, investigaram a segurança e imunogenicidade da UFMG-VAC-V4N2 em primatas não humanos, um modelo pré-clínico crucial antes de avançar para ensaios em humanos. O estudo utilizou 5 saguis, que receberam a vacina em diferentes esquemas de dose, havendo a resposta imune esperada em um *Callithrix penicillata*. A imunogenicidade foi avaliada pela produção de anticorpos específicos contra a cocaína, enquanto parâmetros clínicos, comportamentais e hematológicos foram monitorados para identificar possíveis efeitos adversos. A vacina foi bem tolerada, sem reações adversas graves, e mostrou imunogenicidade, com níveis anticorpos anti-cocaína detectados. Esses achados destacam a viabilidade da UFMG-VAC-V4N2 para estudos subsequentes.

2.5 – A vacina Calixcoca até agora.

A vacina calixcoca tem se mostrado como um avanço promissor no âmbito de uma terapia que vise a redução da dependência em cocaína e seus derivados; entretanto seu direcionamento pode ser questionado. A formulação UFMG-VAC-V4N2 ainda se encontra em estudos iniciais e com índices de eficiência consideráveis, mas baixos, como descrito anteriormente.

Há questões que ainda devem ser elucidadas referente à vacina em desenvolvimento pela UFMG, bem como seus mecanismos imunológicos. Sabe-se que o principal fator para a indução de anticorpos nesse desenvolvimento, é o calixarenos, responsável por ampliar o peso e complexidade da molécula modificada (GNE) da cocaína (Sad, 2023). Como dito por Neto e sua equipe (2021), a conjugação totalmente química para uma vacina anti-droga é algo inovador, ou seja, nunca realizada anteriormente. Desse modo, seus mecanismos de ação não são padronizados e totalmente compreendidos, tal como o processo de síntese da referida vacina. Portanto, seus efeitos nos usuários ainda não podem ser definidos ou sequer mensurados.

Nos estudos realizados por Neto et al. (2021) e Assis et al. (2023), foi apresentada a cintilografia do SNC de biomodelos do tipo roedor expostos à [^{99m}Tc]TRODAT-1 (**Figura 20**), um análogo da cocaína, sob influência da Calixcoca. Esses ensaios elucidam que ainda que haja o impedimento da ultrapassagem da droga pela BHE, concentrações

significativas da droga podem ser observadas (**Figura 21**). Portanto, torna-se cabível a reflexão sobre o público principal que consome tal substância sob os efeitos dessa vacina.

FIGURA 20 e 21: Ultrapassagem da BHE pelas moléculas de cocaína em roedores imunizados com a calixcoca e sua respectiva concentração.

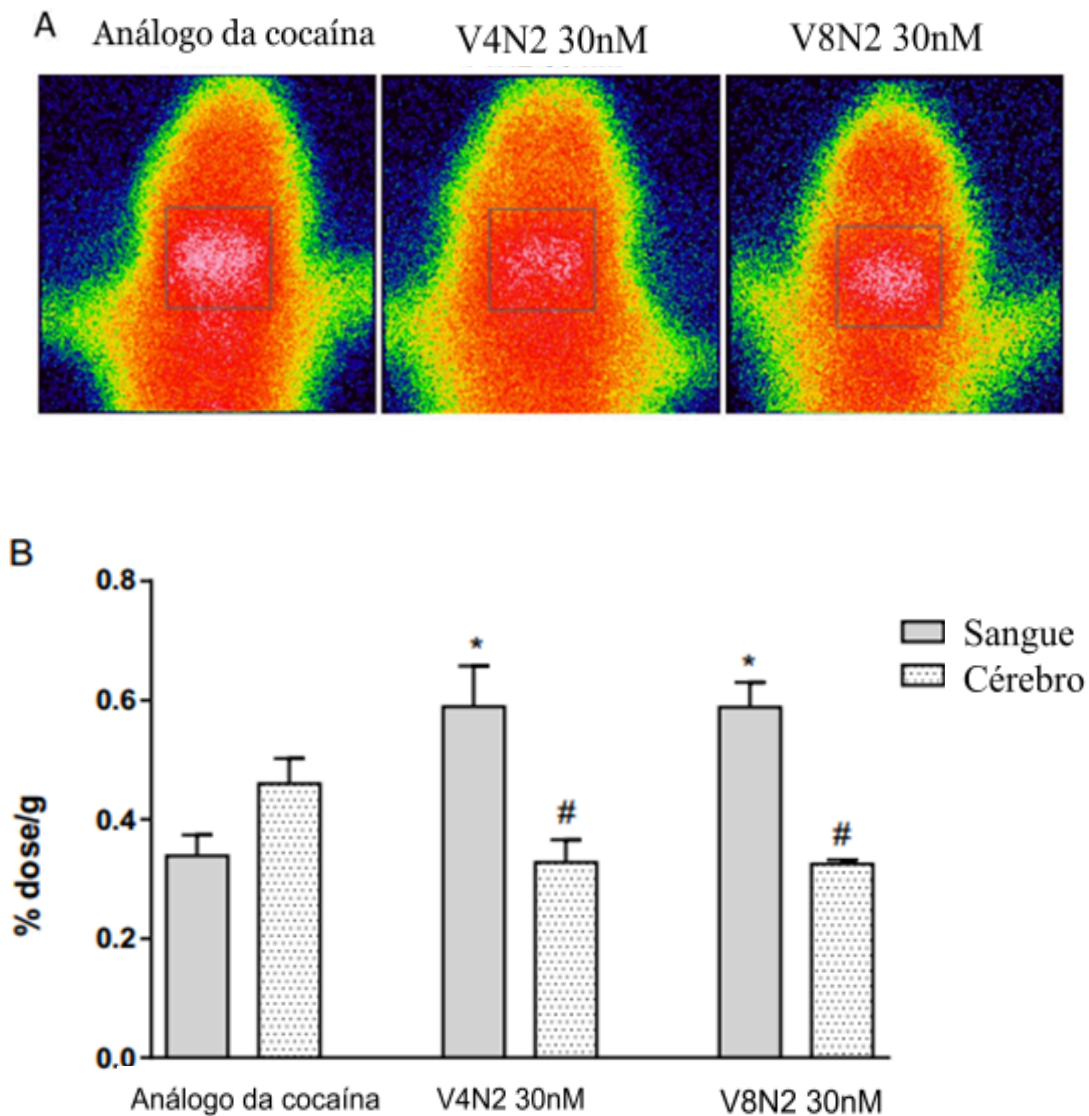


Figura 20 e 21: (A) mostra a cintilografia cerebral. Altos níveis de radioatividade são representados pela cor rosa claro. (B) Mostra a distribuição entre o sangue e o cérebro. * Significativamente diferente do veículo no sangue ($p < 0,05$). # Significativamente diferente do veículo no cérebro ($p < 0,05$).

CAPÍTULO 3: A implementação da vacina e políticas públicas de saúde, uma abordagem crítica.

3.1 – Como é a atuação do SUS?

Tendo o seu desenvolvimento como resultado de uma série de fatores políticos e sociais, o Sistema Único de Saúde (SUS) reformulou materialmente a percepção sobre saúde pública no Brasil. Anteriormente à sua implementação no território nacional, a saúde não era compreendida como um direito igualitário ou digna de fornecimento – sem polarizações – pelo Estado. O acesso à saúde – e isso em seu modo restrito ao tratamento de enfermidades – era acessível a uma pequena parcela populacional. Isso porque, o entendimento de saúde pública delimitava-se a ações coletivas e preventivas e raras assistências individuais, quando se tratava de doenças que exigiam um controle por parte do Estado, como Tuberculose, hanseníase e doenças mentais (Baptista, 2005).

Atualmente, o SUS carrega consigo princípios que visam a atenção igualitária à sociedade brasileira. Destes, pode-se citar a ‘universalização do acesso às ações e serviços de saúde’, a ‘integralidade da atenção’, ‘descentralização, com direção única do sistema’ e a ‘participação popular’. Sendo esses preceitos resultantes da movimentação advinda da reforma sanitária, entende-se que para além do quesito constitucional, os referidos devem integrar a concepção social sobre o fazer saúde; e assim, enxergar o indivíduo a partir de uma coletividade e os problemas que a constitui. Ainda que na lei haja a determinação de acesso equitativo inerente à raça, gênero, idade, classe social, etc, é perceptível que ainda há uma grande descrença acerca de tais apontamentos. O setor privado diante das lacunas nas regulamentações, estabelece seus critérios de exclusão, por exemplo. Muitas vezes, se pode dizer que diante da compreensão crítica do desenvolvimento do SUS, torna-se inteligível o âmbito de surgimento de boa parte das mazelas que ainda o assolam. Por isso, faz-se imprescindível a atenção para com as lacunas que moldam o cotidiano desses corpos marginalizados (Baptista, 2005).

Dentre tais exclusões, salienta-se o âmbito da saúde mental no território brasileiro. O ideal de ‘lugar de louco é no hospício’, precede a concepção de marginalização de

indivíduos portadores de transtornos mentais; cuja interpretação fundamenta-se em percepções de perigo, irrecuperáveis e impossibilitados do convívio em sociedade. Tal imaginário refletia-se materialmente na década de 40/50, onde os hospícios eram ocupados por portadores de transtornos mentais ou não: alcoólatras, epiléticos, sífilíticos, pessoas em situação de rua e outros considerados dignos da exclusão social (Jorge et al., 2005).

Movimentos que surgiram ao fim da década de 70 e início da de 80, passaram a questionar veementemente o papel do manicômio. Por meio de grupos de denúncia, profissionais especializados no assunto, passou-se a se elaborar métodos de humanização no tratamento psicossocial de indivíduos. Entretanto, cabe ressaltar que o movimento da saúde mental levou tempo para implementar em suas pautas a temática do cuidado e saúde dos usuários de álcool e drogas. Tal temática passou a ser implementada a partir dos anos 90 sobre uma perspectiva de redução de danos congregada à política de AIDS. Os grupos contrários à reforma psiquiátrica, induziram pautas sobre o tratamento do indivíduo, vide a chegada do crack. Foi dessa forma que houve a aliança entre ambos os movimentos. Sendo assim, se originou o desenvolvimento dos Núcleos e Centros de Atenção Psicossocial (NAPS/CAPS) e de diversos dispositivos institucionais que objetivavam tratar os usuários em, ou próximos, ao seu local de origem (Jorge et al., 2005).

A princípio, os CAPS se estabeleceram no território nacional sem o apoio legal; e, portanto, sem o devido financiamento. Após uma década tramitando no Congresso Nacional, foi então que a lei n. 10.216/01 foi aprovada e sancionada, reformulando o modelo hospitalacêntrico vigente e incluindo ações extra-hospitalares designadas aos portadores de transtornos mentais. Desse modo, os Centros de Atenção Psicossocial passaram a exercer um importante papel dentro SUS e conseqüentemente, sua extensão para outros âmbitos. Dentre eles, refere-se ao contexto do abuso em álcool e drogas. O vício em substâncias psicoativas encontra-se, na maior parte dos casos – erroneamente – associadas a práticas marginais, dessa forma, seus respectivos modelos de tratamento delimitavam-se à exclusão e conquista da abstinência. Foi visando isso, portanto, que surgiu a política de redução de danos, e entre elas grandes desenvolvimentos, como o Programa de Atenção Integrada ao usuário de álcool e outras drogas, o CAPSad (Jorge et al., 2005).

Podendo ser compreendida a partir de uma perspectiva étnico-clínico-política, a política para redução de danos é empregada visando a redução de riscos e danos sociais, econômicos e à saúde da população, diante de práticas de risco; como o uso de drogas e possível transmissão de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs). Tal política teve seu momento de ápice mundial frente a epidemia de HIV/AIDS (Domanico, 2019).

No Brasil, a política para a redução de danos teve o seu marco inicial em Santos, no litoral de São Paulo (1989), a partir da distribuição de seringas para usuários de drogas injetáveis. Tal política possui como fundamento o foco central na defesa da vida e direitos provenientes da cidadania. E no âmbito da dependência química, o olhar enfático para com o indivíduo e não à droga. Foi então que, em 2003, o referido ideal foi posto como diretriz da política pública nacional de saúde mental às pessoas possuidoras de problemas decorrentes ao uso de psicoativos (Domanico, 2019).

Tal ideal parte do princípio que a total eliminação das drogas no meio social, se faz constituinte de uma realidade utópica. Desse modo, enquanto o indivíduo não estiver passível da adoção da abstinência, riscos como o imunocomprometimento podem ser evitados. Nesta óptica, a distribuição de protetores labiais e piteiras, contribuem por exemplo, para a redução de ferimentos e queimaduras bucais; distribuição de preservativos e seringas para redução da transmissão de ISTs, dentre outras ações que iriam mitigar os danos causados pelo contexto do uso (Domanico, 2019).

Por meio dos Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF), CAPSad e os Consultórios na Rua, é exercida uma função estratégica para a operacionalização de uma rede de redução de danos. Outro fator que se faz fundamental perante o exposto, são os profissionais atuantes nesses espaços. Estes podem ser identificados como constituintes da política de redução de danos, pois através do acolhimento humanizado, a triagem de alternativas terapêuticas torna-se mais abrangente e específica (Souza, 2019).

A compreensão acerca dos fatores internos e externos mostram-se como de suma importância para a anamnese do indivíduo usuário de drogas. Dessa maneira, a singularidade contextual do uso de psicoativos determina-se para além da criminalização de tais usuários (Souza, 2019). Faz-se notório, portanto, o núcleo de interferências sócio-políticas na legitimação do contato com psicoativos para com um determinado corpo social (Garcia, 2019).

“Antes de começar a fumar crack direto, minha vida tinha um monte de problemas: larguei a escola, perdi vários empregos, briguei com a família, vivia morando de favor, até na rua dormi... Depois de entrar pesado no crack, meu único problema passou a ser conseguir a próxima pedra.”

Relato de um usuário de crack. Fonte: Garcia, 2019. Redução de Danos: conceitos e Práticas. Pág.: 44.

Entende-se, por exemplo, que o uso de crack e/ou outros derivados da cocaína – bem como outras drogas ilícitas – relacionam-se diretamente com a posição social e influências econômicas sob o usuário. E, paralelamente, os efeitos que tal uso implicará em sua trajetória. Tais questões modulam-se perante fatores como: raça, gênero, nível de escolaridade, meio social e renda. Um usuário de cocaína de classe-média-alta, não teria as mesmas motivações para uso, decorrências do vício e atenção à saúde que um dependente negro, favelizado, de baixa renda e historicamente marginalizado independente do uso de psicoativos. Esses apontamentos fazem-se explícitos perante a análise realizada por Bastos e Bertoni em 2014, do ICICT/Fiocruz em “Pesquisa nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares no Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras?”. Partindo do pressuposto que os frequentadores das cenas de uso brasileiras são aqueles mais carentes de inclusão social, a referida pesquisa elucida que nas capitais, 47% destes, vivem em situação de rua e outros 23%, apresentam insegurança residencial (abrigo, moradia de amigos ou alugadas, etc) como elucida a **Figura 22** (Garcia, 2019).

FIGURA 22: GRÁFICO SOBRE A MORADIA DOS USUÁRIOS DE CRACK FREQUENTADORES DAS CENAS DE USO LOCALIZADAS NAS CAPITAIS DO TERRITÓRIO BRASILEIRO.

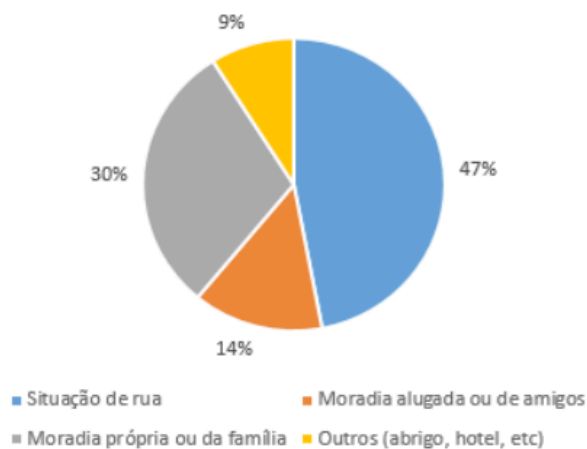


Figura 22: Situação de moradia dos usuários de crack e similares no Brasil. Fonte: Garcia, 2019; Bastos e Bertoni, 2014.

3.2 – Quem vai receber a vacina?

Ao se falar sobre a vacina Calixcoca, cogitada midiaticamente para implementação no território brasileiro, se faz imprescindível o reconhecimento e agrupamento de todas as vertentes que atravessam essa inovação. Enxergar o usuário para além da substância, diante do contexto da Calixcoca, engloba sentidos sociológicos, farmacológicos, biológicos e até mesmo filosóficos. Seguir esta diretriz do SUS, promove a reflexão acerca de qual perspectiva está sendo traçada no processo de desenvolvimento da referida vacina (Domanico, 2019; Garcia, 2019).

Pressupondo que os usuários de cocaína – e suas derivações – mais carentes de atenção podem ser vistos como os frequentadores das cenas de uso, entende-se que organizações do SUS como os Consultórios de Rua e principalmente os CAPS-ad, seriam a principal ponte entre estes sujeitos e a vacina (Garcia, 2019; Souza, 2019). Entretanto,

diante do descrito no capítulo 2, a farmacodinâmica induzida pela Calixcoca pode ser compreendida como não ideal à realidade destes usuários.

Vacinas anti-drogas desenvolvidas anteriormente possuíam como característica a múltipla administração para maximizar a indução de anticorpos (Bremer, Janda, 2017). A Calixcoca se encontra em estudos iniciais e poucos descritivos, portanto, tais fatores como número de doses necessárias e período de eficiência imunológica, são desconhecidos (Neto et al., 2021; Assis et al., 2023; Sabato, 2023; Sad, 2023). Entretanto, sua capacidade de impedir a ultrapassagem da molécula de cocaína pela BHE, apresenta dados sólidos. Como dito no capítulo anterior, não há o impedimento total da chegada droga no SNC; ou seja, sua atuação pode ser compreendida como uma redução – da passagem pela BHE e dos efeitos ocasionados pela cocaína (Neto et al., 2021; Assis et al., 2023).

Desse modo, ao visualizar um indivíduo que frequenta as cenas de uso e consome tal droga há um considerável período de tempo, é fato que a homeostase do SNC se remodelou diante dos efeitos ocasionados pela cocaína, e por consequência, desenvolvimento da fissura. Com isso, a redução dos efeitos provocados em decorrência da administração da UFMG-VAC-V4N2, tende a induzir, diante da abstinência, o aumento do consumo para atingir o pico eufórico de costume (Ferreira et al., 2017). Portanto, há de se considerar os efeitos provenientes da ampliação da quantidade consumida da substância; dentre eles, disfunções no organismo perante à própria droga e outras substâncias adicionadas para o aumento do peso e efeitos, e migração para drogas mais potentes e danosas, como a K9 (Netto, 2013).

Tais apontamentos evidenciam que essa vacina possui delimitações diante do público mais afetado pelo consumo da droga em estudo nesta monografia. Questionamentos como se seria possível um esquema vacinal na população em situação de rua, devem ser elucidados, principalmente pelo investimento financeiro de cidades como São Paulo, visando o “combate à Cracolândia” (Alesp, 2023) e grande euforia midiática pelo assunto; propagando promessas sobre a “cura para dependência em crack e cocaína”. O apoio financeiro de 4 milhões da prefeitura de São Paulo, visa “o apoio irrestrito, tanto técnico como financeiro, para viabilizar e acelerar as próximas fases da vacina”.

Compreendendo que o SUS seria o principal meio de implementação dessa vacina no território, cabe analisar a inovação diante seus preceitos. Tal desenvolvimento, até então,

não apresenta evidências da capacidade de impedir em 100% os efeitos dessa droga no indivíduo, tal como, necessitam de lapidação em sua abordagem para que enxergue o usuário enquanto cidadão e não apenas consumidor da substância. Para além de apontar o uso de cocaína como uma doença, quando na verdade, uma ampla gama de fatores internos e externos influenciam nos efeitos decorrentes do uso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O antropólogo e sociólogo francês Bruno Latour, afirma que os objetos da ciência são objetos sociotécnicos (Latour, 2012), cuja história se faz inseparável de seu desenvolvimento técnico-científico (Latour, 2001). Nesse estudo, ao falar da cocaína e a respectiva vacina, buscou-se elucidar: quimicamente, o que são; biologicamente, como agem; e socialmente, como afetam sujeitos e sociedade, compactuando com os ideais de Latour. Para entender a vacina e desenvolvê-la, se deve pensar primordialmente no indivíduo para quem tal avanço se destina em uma perspectiva para além do âmbito biológico. Por meio de tais discussões, se torna possível a compreensão de que esta discussão perpetua o cerne da ciência como uma problemática abrangente. Ou seja, a compreensão acerca da realidade desses indivíduos e da vacina analisada neste estudo, ultrapassam as barreiras que delimitam os âmbitos da biologia, farmacologia e sociologia.

Desse modo, por meio dessa monografia, foi possível a compreensão do funcionamento da vacina Calixcoca, tal como sua farmacodinâmica, e entendimento acerca das lacunas que integram seu processo de desenvolvimento; como: a não padronização do controle de qualidade das moléculas UFMG-V4N2; a baixa indução de anticorpos anti-cocaína, e por consequência, a inefetividade da imunoterapia. Há de se considerar, entretanto, que os materiais disponíveis sobre a UGMG-VAC-V4N2 são pouco detalhados e que, presumivelmente, há informações postas propositalmente em sigilo.

Para além disso, pôde ser traçado o perfil social dos principais dependentes de crack e cocaína no Brasil, evidenciando que são, em sua maioria, pessoas negras, de baixa escolaridade, sem renda fixa e associadas a atos de criminalidade; pessoas marginalizadas. Tais descrições permitiram a elucidação da inferiorização de tal corpo social e apontamentos sobre quais e quantas políticas públicas o enxergam. E, portanto, traçando paralelamente o questionamento sobre a possível implementação da vacina neste meio social. Sendo assim, pode-se considerar que todos os objetivos foram alcançados

Diante do exposto, partindo dos objetivos dessa pesquisa, foi possível responder à pergunta norteadora: “Qual seria a farmacodinâmica da Calixcoca e a quem de fato esse tratamento beneficiaria?”. Obtendo como resposta que, a farmacodinâmica dessa vacina

ainda não pode ser presumida em decorrência ao limitado número de produções científicas, e, portanto, incapaz de assegurar a cura para a dependência em crack e/ou cocaína. Entretanto, os estudos realizados até então em biomodelos do tipo roedor, evidenciam que não há a indução de anticorpos suficientes para impedir a total ação da droga no organismo. E ao levar tais fatos para a realidade dos usuários frequentadores das cenas de uso brasileiras, o questionamento acerca de fatores que podem surgir a partir desse mecanismo: disfunções no organismo perante à própria droga e outras substâncias adicionadas para o aumento do peso e efeitos, e migração para drogas mais potentes e danosas, como a K9.

E por fim, conclui-se que mais pesquisas devem ser realizadas ao decorrer do desenvolvimento da calixcoca, integrando os diversos cernes que moldam o corpo social dos principais usuários de crack e/ou cocaína brasileiros. Sem as características polarizações, poderia ser considerado menos utópico um desenvolvimento científico embasado em um corpo tendo em consideração todas as vertentes que o atravessam.

REFERÊNCIAS

Alencar, Rodrigo. A fome da alma: psicanálise, drogas e pulsão na modernidade. Orientadora: Prfª Drª Miriam Debieux Rosa. Tese (Instituto de Psicologia) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Andrade, Antonio. “MENINA” OU “DAMA”, UMA COISA É CERTA: A COCAÍNA ARRASA. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, v. 19, n. 1, 2015.

Assis, Bruna Rodrigues Dias, et al. “Low Doses of Pharmaceutical Formulations Loaded with UFMG V4N2 Immunogen Induce the Production of IgG Anti-Cocaine Antibodies and Provide Evidence of Cerebral Protection in the Preclinical Model”. *JCIS Open* 9 (abril de 2023): 100078. <https://doi.org/10.1016/j.jciso.2023.100078>.

Augusto, Paulo Sérgio de Almeida. “Proteção materno-fetal da exposição à cocaína pela imunização pré-gestacional com a vacina anti-cocaína”, 11 de setembro de 2020. <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/38572>.

Barreto, I. F. O uso da folha de coca em comunidades tradicionais: perspectivas em saúde, sociedade e cultura. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, v. 20, n. 2, p. 627–641, abr. 2013.

Bastos, F.I.P.M; Vasconcelos, M.T.L. de; Reis, N.B dos; Boni, R.N. de; Coutinho, C.F.S. III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT, 2017. 528 p.

Bahls, Flávia Campos; Bahls, Saint-Clair. Cocaína: origens, passado e presente. *Interação em Psicologia*, [S. l.], v. 6, n. 2, 2002. DOI: 10.5380/psi.v6i2.3305. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/psicologia/article/view/3305>. Acesso em: 25 nov. 2024.

Bernardy, C. C. F.; Oliveira, M. L. F. de. O papel das relações familiares na iniciação ao uso de drogas de abuso por jovens institucionalizados. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 44, n. 1, p. 11–17, mar. 2010.

Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR. Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunisation. *Nature*. 1974 Dec 20;252(5485):708-10. doi: 10.1038/252708a0. PMID: 4474602. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/252708a0>.

Bremer PT, Janda KD. Conjugate Vaccine Immunotherapy for Substance Use Disorder. *Pharmacol Rev*. 2017;69(3):298-315. doi:10.1124/pr.117.013904.

Butler VP Jr. The immunological assay of drugs. *Pharmacol Rev*. 1977;29(2):103-184.

Cai X, Whitfield T, Hixon MS, Grant Y, Koob GF, Janda KD. Probing active cocaine vaccination performance through catalytic and noncatalytic hapten design. *J Med Chem.* 2013;56(9):3701-3709. doi:10.1021/jm400228w.

Carrera M.R.A.; Ashley J.A.; Parsons L.H.; Wirsching P.; Koob G.F.; Janda K.D. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature.* 1995 Dec 14;378(6558):727-30. doi: 10.1038/378727a0. PMID: 7501020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/378727a0>.

Carrera, M.R.A.; Ashley, J.A.; 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*, v. 98, n. 4, p. 1988-1992, 2001.

Castañõ, G.A. *Cocaínas fumables en Latinoamérica*. Medellín, Colombia, 2000. Universitaria Luis Amigó –FUNLAM– Transversal. sección latino-americana, VOL.12 NÚM. 4 • PÁGS. 541/550.

Castro, Raquel Augusta et al. Crack: farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos clínicos e tóxicos. **Rev Med Minas Gerais**, v. 25, n. 2, p. 253-259, 2015.

Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID). II-Levantamento-Domiciliar-sobre-o-Uso-de-Drogas-Psicotrópicas-no-Brasil: *Estudo envolvendo as 108 maiores cidades do Brasil*. *Cadernos de Saúde Pública* 4, nº 4 (dezembro de 1988): 451–451. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1988000400014>.

CENPRE. **Drogas - Cocaína - Histórico e informações gerais**. Rio Grande do Sul, 2019. Disponível em: <<https://cenpre.furg.br/drogas?id=59>> . Acesso em: 07/11/2023.

Chang MJ, Ollivault-Shiflett M, Schuman R, Ngoc Nguyen S, Kaltashov IA, Bobst C, Rajagopal SP, Przedpelski A, Barbieri JT, Lees A. Genetically detoxified tetanus toxin as a vaccine and conjugate carrier protein. *Vaccine.* 2022 Aug 19;40(35):5103-5113. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.07.011. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35871872; PMCID: PMC10336728.

Chansin, A. A. da M.; de Lima, I. V. Alguns aspectos históricos do uso da coca e da cocaína. *Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*, v. 1, n. 1, 1 out. 2008.

Dawn A, Yao X, Yu Y, Jiang J, Kumari H. Assessment of the *in vitro* toxicity of calixarenes and a metal-seamed calixarene: a chemical pathway for clinical application. *Supramol Chem.* 2019;31(7):425-431.doi:10.1080/10610278.2019.1616732

Domanico, Andrea. *Redução de Danos: Conceitos e práticas*, Universidade Federal de São Paulo: UNIFESP, 2019. Pag.: 5-15. Disponível em:

https://www.tjmt.jus.br/intranet.arq/cms/grupopaginas/105/988/Redu%C3%A7%C3%A3o_de_danos_-_conceitos_e_pr%C3%A1ticas.pdf

Dupont, N.; Lazar, A. N.; Perret, F.; Danyluck, O.; Suwinska, A, K.; Navaza, A.; Coleman, A. W. Solid state structures of the complexes between the antiseptic chlorhexidine and three anionic derivatives of calix[4]arene. *The Royal Society of Chemistry*, v. 10, p. 975-977, 2008.

Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNIDOC). “Relatório Mundial sobre Drogas 2010 revela tendências de novas drogas e de novos mercados”, 2010. Disponível em:

<https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2010/06/23-relatorio-mundial-sobre-drogas-2010-do-unodc-revela-tendencias-de-novas-drogas-e-de-novos-mercados.html>.

Fermoseli, A.F.; Melo, Bruna et al. O uso e abuso da cocaína: efeitos neurofisiológicos. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS*, v. 4, n. 2, p.359-359, 2017.

Ferreira, B. A. D. M. et al. **O uso e abuso da cocaína: Efeitos Neurofisiológicos.** Ciências Biológicas e de Saúde Unit. Alagoas, ISSN 2316-3142. v.4, 370 p. 2017.

Ferreira, P. E. M.; Martin, R. K.. Cocaína: lendas, história e abuso. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 23, n. 2, p. 96–99, jun. 2001.

Fox BS, Kantak KM, Edwards MA, Black KM, Bollinger BK, Botka AJ, French TL, Thompson TL, Schad VC, Greenstein JL, Geftter ML, Exley MA, Swain PA, Briner TJ. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat Med*. 1996 Oct;2(10):1129-32. doi: 10.1038/nm1096-1129. PMID: 8837612.

Galduróz, José Carlos Fernandes; Noto, Ana Regina. Bedendo, André. Ministério da Justiça e Segurança Pública Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas e Gestão de Ativos: II Relatório Brasileiro sobre Drogas. MJSP, Brasília, 2021. Disponível em:

<https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protacao/politicas-sobre-drogas/arquivo-manual-de-avaliacao-e-alienacao-de-bens/SumarioExecutivoIIRelatrioBrasileirosobreDrogas.pdf>

Garcia, Leon. Redução de Danos: Conceitos e práticas, Universidade Federal de São Paulo: UNIFESP, 2019. Pag.: 44-57. Disponível em:

https://www.tjmt.jus.br/intranet.arq/cms/grupopaginas/105/988/Redu%C3%A7%C3%A3o_de_danos_-_conceitos_e_pr%C3%A1ticas.pdf

Gontijo, Bernardo; Bittencourt, Flávia Vasques; Lourenço, Livia Flávia Sebe. Manifestações cutâneas decorrentes do uso de drogas ilícitas. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 81, p. 307-317, 2006.

Gugliotta, Guy; Figueroa, Fischer; Leen, Jeff. Kings of cocaine. Nueva York : Simon and Schuster, 1989. 391 p. Foro Internacional, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 339–342, 1990. Disponível em: <https://forointernacional.colmex.mx/index.php/fi/article/view/1242>.

Guimarães, R. A. et al. Comportamento de risco para doenças sexualmente transmissíveis em usuários de crack. Rev. Latino-Am. Enfermagem. Goiânia, GO.: Leste Universitário: 634 p. 2015.

Gurfinkel, D. O episódio de Freud com a cocaína: o médico e o monstro. Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental, v. 11, n. 3, p. 420–436, set. 2008.

Karch, S.B. A Brief History of Cocaine. Londres: Routledge; 2nd ed. Edição 28 setembro 2005.

Karch SB. Cocaine: history, use, abuse. J R Soc Med. 1999 Aug;92(8):393-7. doi: 10.1177/014107689909200803. PMID: 10656003; PMCID: PMC1297313.

Kimishima A, Wenthur CJ, Zhou B, Janda KD. An Advance in Prescription Opioid Vaccines: Overdose Mortality Reduction and Extraordinary Alteration of Drug Half-Life. *ACS Chem Biol*. 2017;12(1):36-40. doi:10.1021/acscembio.6b00977.

Laranjeira, R; Madruga, C.S.; Pinsky, I. et al. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas - Consumo de Álcool no Brasil: Tendências entre 2006/2012. São Paulo: INPAD; 2013. Disponível em: http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD_ALCOOL_ResultadosPreliminares.pdf

Lepsch, Lucilia Brochado. Toxicidade causada pela cocaína in vitro: participação da via dopaminérgica e do fator de transcrição NF-kB. 2008. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: [<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-03102008-135744/>](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-03102008-135744/)

Lizasoain, Ignacio; Moro, Maria A; Lorenzo, Pedro. Cocaína: aspectos farmacológicos. Adicciones, v. 14, n. 1, p. 57-64, 2002.

Luft, A.; Mendes, F. F.. Anestesia no paciente usuário de cocaína. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 57, n. 3, p. 307–314, maio 2007.

Menicomi, T. “Saiba a diferença entre oxi, crack e cocaína”. G1, Ciência e Saúde, São Paulo. 21 de abril de 2011. Disponível em: <https://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2011/04/saiba-diferenca-entre-oxi-crack-e-cocaina.html>.

Mariz, Saulo Rios; Silva, Bagnólia Araújo da. A importância de canais iônicos para a ação de fármacos causadores de dependência. *Revista de Ciências Médicas*, [S. l.], v. 15, n. 2, 2006. Disponível em: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/1124>.

Matos, Aline Aredes et al. Cocaína: intoxicação aguda e suas alterações fisiológicas: Cocaine: acute intoxication and its physiological alterations. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 10, p. 65804-65809, 2022.

Moreno, Amira Y, and Kim D Janda. “Immunopharmacotherapy: vaccination strategies as a treatment for drug abuse and dependence.” *Pharmacology, biochemistry, and behavior* vol. 92,2 (2009): 199-205. doi:10.1016/j.pbb.2009.01.015

Netto, F. D. A. **O problema do crack: emergência, respostas e invenções sobre o uso do crack no Brasil** 2013. 92 (Mestre). Saúde Pública, ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro.

Neto, L.; Maia, A.; GODIN, A.; Augusto, P. S. *et al.* Calix[n]arene-based immunogens: A new non-proteic strategy for anti-cocaine vaccine. **Journal of Advanced Research**, 38, p. 285-298, 2022.

Nunes, Marcus Vinicius et al. COMPARAÇÃO DO PERFIL DE ANTICORPOS ANTI-IMUNOGLOBULINA G EM MURINOS IMUNIZADOS COM IgG HUMANA ASSOCIADA A DIFERENTES ADJUVANTES. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 6, n. 1, 2009.

Oliveira, J. F. D.; Paiva, M. S. Vulnerabilidade de mulheres usuárias de drogas ao HIV/AIDS em uma perspectiva de gênero. *Enfermagem, Salvador-BA: Esc Anna Nery*. 11 2007.

Olinger, Marianna. *Drogas – Questões e perspectivas: Brasil e a Política Nacional sobre Drogas* 2007. (Mestre). Políticas Sociais e Planejamento pela London School of Economics and Political Science.

Pereira, Raíssa Lima Gonçalves. “Comparação de técnicas de ensaio de absorção imunoenzimático (ELISA) para avaliação da reatividade de anticorpos anti-cocaína tipo IgG em camundongos.”, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); 24 de julho de 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/32461>.

Pravetoni, M et al. “An oxycodone conjugate vaccine elicits drug-specific antibodies that reduce oxycodone distribution to brain and hot-plate analgesia.” *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. 341,1 (2012): 225-32. doi:10.1124/jpet.111.189506

Rego, Igor Menezes Gonçalves. “Efeitos da cocaína e da provação de sono sobre oscilações hipocampo-corticais, sono e memória.”, 28 de julho de 2022.

<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/53024>.

Sabato B, Augusto PSA, Lima Gonçalves Pereira R, et al. Safety and immunogenicity of the anti-cocaine vaccine UFMG-VAC-V4N2 in a non-human primate model. *Vaccine*. 2023;41(13):2127-2136. doi:10.1016/j.vaccine.2023.02.031

Sad, Juliana Almeida. “Estudo pré-clínico de segurança da vacina anti-cocaína UFMG-VAC-V4N2 em ratas grávidas”. Adobe PDF, Dissertação. Universidade Federal de Minas Gerais: UFMG, 2023. <http://hdl.handle.net/1843/64933>.

Santos, F. M. Novos compostos supramoleculares de calixarenos com potenciais aplicações ionofóricas. 2020. 71 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2020.

Santo, Larissa Pires do Espírito. “Avaliação da eficácia da vacina UFMG-VAC-V4N2 na proteção materno-fetal à exposição à cocaína no período gestacional e perinatal”, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/56124>.

Scivoletto, S; Focchi, G. R. DE A.; Leite, M. DA C.; Utilização do agonista dopaminérgico pergolida no tratamento da "fissura" por cocaína. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 23, n. 4, p. 188–194, dez. 2001.

Silva, Cristiane Ribeiro da et al. Comorbidade psiquiátrica em dependentes de cocaína/crack e alcoolistas: um estudo exploratório. *Aletheia*, Canoas, n. 30, p. 101-112, dez. 2009.

Silva, M.I.G, et al. COCAÍNA História, Acções Neurobiológicas do Vício e Recaída e Perspectivas Terapêuticas. 2010. Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2010.

Silva Neto L, da Silva Maia AF, Godin AM, et al. Calix[n]arene-based immunogens: A new non-proteic strategy for anti-cocaine vaccine. *J Adv Res*. 2021;38:285-298. Published 2021 Sep 13. doi:10.1016/j.jare.2021.09.003.

Souza, F. Como nasceu a Cracolândia, bairro dos barões do café que virou problema ‘sem solução’ de São Paulo. **BBC News**, São Paulo, 2023. Acesso em: 02/10/23. Disponível em: < <https://www.bbc.com/portuguese/articles/cxxdgnwrrer4o>>.

Souza, Tadeu. Redução de Danos: Conceitos e práticas, Universidade Federal de São Paulo: UNIFESP, 2019. Pag.: 16-30. Disponível em:

https://www.tjmt.jus.br/intranet.arq/cms/grupopaginas/105/988/Redu%C3%A7%C3%A3o_de_danos_-_conceitos_e_pr%C3%A1ticas.pdf

Spector S, Berkowitz B, Flynn EJ, Peskar B. Antibodies to morphine, barbiturates, and serotonin. *Pharmacol Rev.* 1973 Jun;25(2):281-91. PMID: 4581045.

Spector S, Parker CW. Morphine: radioimmunoassay. *Science.* 1970 Jun 12;168(3937):1347-8. doi: 10.1126/science.168.3937.1347. PMID: 5444264.

Spector S. Quantitative determination of morphine in serum by radioimmunoassay. *J Pharmacol Exp Ther.* 1971 Aug;178(2):253-8. PMID: 4105659.

Stephenson, R. J. Anti-cocaine Vaccine Development: Where Are We Now and Where Are We Going? *Journal of Medicinal Chemistry.* Queensland, Brisbane - Australia.: R.J.S. and I.T. 6 7 100p. 2023.

Van Vunakis H, Wasserman E, Levine L. Specificities of antibodies to morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1972 Feb;180(2):514-21. PMID: 5062300.

Varejão EV, de Fátima A, Fernandes SA. Calix[n]arenes as goldmines for the Development of chemical entities of pharmaceutical interest. *Curr Pharm Des.* 2013;19(36):6507-6521. doi:10.2174/13816128113199990406.

Hieda Y, Keyler DE, Vandevort JT, Kane JK, Ross CA, Raphael DE, Niedbalas RS, Pentel PR. Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Dec;283(3):1076-81. PMID: 9399979.

Hieda Y, Keyler DE, VanDeVoort JT, Niedbala RS, Raphael DE, Ross CA, Pentel PR. Immunization of rats reduces nicotine distribution to brain. *Psychopharmacology (Berl).* 1999 Apr;143(2):150-7. doi: 10.1007/s002130050930. PMID: 10326777.

Hossain MK, Davidson M, Kypreos E, Feehan J, Muir JA, Nurgali K, Apostolopoulos V. Immunotherapies for the Treatment of Drug Addiction. *Vaccines (Basel).* 2022 Oct 22;10(11):1778. doi: 10.3390/vaccines10111778. PMID: 36366287; PMCID: PMC9697687.

Hosztafi, Sándor, Anna Rita Galambos, István Köteles, Dávid Á Karádi, Susanna Fürst, e Mahmoud Al-Khrasani. “Opioid-Based Haptens: Development of Immunotherapy”. *International Journal of Molecular Sciences* 25, nº 14 (16 de julho de 2024): 7781. <https://doi.org/10.3390/ijms25147781>.

APÊNDICE

1.1 Resumo expandido selecionado para ser apresentado oralmente no VII Seminário Discente do Mestrado Profissional em Educação Profissional em Saúde da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio / Fiocruz. Trabalho apresentado entre os dias 12 e 13 de novembro de 2024.

1.2 Material informativo do tipo folder elaborado a partir desta pesquisa.



Laiza Adriano da Motta

Orientadores: Flávia Coelho Ribeiro e Dênis Roberto da Silva Petuco.

VACINA IMUNOCONJUGADA ANTI-COCAÍNA: Uma análise crítica sobre a Calixcoca.

Trabalho preparado para apresentação no VII Seminário Discente do Mestrado Profissional Em Educação Profissional em Saúde/EPSJV, de 12 a 13 de novembro de 2024.

Introdução:

Proveniente da família das *Erithroxilaceae*, a folha de coca traz em sua composição alcaloides como a cocaína, morfina, nicotina e cafeína, e ao ser mascada, ocasiona efeitos semelhantes ao da cafeína. Diante da escravização dos indígenas andinos, o conhecimento de suas propriedades “energéticas” se popularizou, resultando no uso de seu alcaloide em produtos como o Vinho Mariani e Coca-Cola. Desse modo, a cocaína passou a ser extraída da folha e comercializada, permitindo seu uso de forma pura e a elucidação de seus malefícios toxicológicos (Bahls; Bahls, 2002; Gontijo, et al., 2006; Netto, 2013).

A molécula da cocaína é simples e de baixo peso molecular, o que lhe possibilita: 1) atuar em órgãos e tecidos periféricos (coração, vasos sanguíneos, musculatura ocular, placenta...), e principalmente; 2) passar pela Barreira Hematoencefálica (BHE), acumular-se no Sistema Nervoso Central (SNC) e induzir alterações neuroquímicas (Augusto, 2020). Por isso, a diminuição ou paralisação do uso quebra a homeostase recém-configurada, provocando uma compulsão que, associada à uma série de fatores psicossociais, pode levar à dependência (Ferreira et al., 2017).

Entende-se que o estado de dependência culmina de fatores que perpassam o indivíduo em seu estado físico e psicossocial. Correntes externas como classe, gênero, raça, orientação sexual, opção religiosa e outros, atribuem peso à ultrapassagem da droga na BHE e quebra da homeostase. Os fatores biológicos ocorrem de mesmo modo para todos; entretanto, seu resultado perante sociedade irá se apresentar por uma lógica claramente interseccional: homens brancos heterossexuais cisgêneros de meia idade com alta escolaridade, vão para os iates; as mulheres pretas, trans, jovens ou idosas com baixa escolaridade, às margens (Crenshaw, 1993; Collins, 2022).

Um conjunto de respostas aos problemas relacionados ao uso de drogas vem sendo construído no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Ao longo dos últimos 35 anos, o

SUS tem fomentado a superação de um histórico vazio assistencial no que tange ao cuidado de pessoas que usam álcool e outras drogas (Petuco, 2019).

Outro tipo de resposta, advém de um grupo de pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), envolvido no desenvolvimento de uma vacina imunocjugada anti-cocaína, cujo objetivo é induzir a produção de anticorpos que se unam à molécula de cocaína, tornando-a grande e complexa o suficiente para não ultrapassar a BHE. Tal estratégia, midiaticamente chamada de “vacina antidroga”, promete reduzir significativamente os efeitos do uso de cocaína (Neto et al., 2022; Stephenson, 2023).

Essa vacina, batizada de “Calixcoca”, tem sido apresentada pela mídia como uma salvação para os dependentes de crack e cocaína. Essa perspectiva aparentemente exagerada fez surgir este estudo, que pretende analisar criticamente tal avanço com base na compreensão do funcionamento desta vacina à luz do contexto social vivido pelo eventual público-alvo da mesma, e entender: essa vacina é um avanço para quem?

Justificativa:

A popularização do crack – uma droga criminalizada - ensejou a formação de cenas públicas para venda e consumo dessas substâncias, comumente chamadas de “Cracolândias”: locais degradados, marcados pelo fácil acesso à droga, naturalização do consumo e preços mais baixos (Souza, 2023). Os usuários, ao buscarem zonas livre de vigilância, aproximam-se de situações de risco, violência, criminalidade, exploração sexual e diversos problemas de saúde: fibrose pulmonar, complicações psiquiátricas, hemorragia pulmonar, gestação de risco, HIV/Aids e outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) (Ferreira et. al., 2017).

De acordo com o II Relatório Brasileiro sobre Drogas (Opaleye et al., 2021), a idade média dos dependentes em cocaína é de 30,3 anos. Ou seja, a maioria das mulheres que fazem o uso regular dessa droga, estão em idade reprodutiva. Para a mãe, o uso da droga pode refletir em irritabilidade, depressão pós-parto, hipogalactia e etc. A cocaína possui a capacidade de atravessar a placenta e acumular-se no líquido amniótico, podendo ocasionar malformações congênitas no feto, e para o recém-nascido, irritabilidade, desnutrição,

intercorrências na primeira infância e outros. Além disso, a amamentação transporta cocaína ao feto, podendo gerar uma dependência passiva (Augusto, 2020). Não obstante, Hart (2013) chama atenção que todos os problemas frequentemente associados ao uso de crack durante a gestação, também podem ser relacionados à pobreza, interseccionalmente ampliada por condições de gênero, raça e orientação sexual.

Este trabalho tem como objetivo refletir sobre a interseção entre ciência e o público ao qual ela se destina. Os mecanismos físico-químicos da vacina explicitam, inclusive, que seu modo de ação difere da pretensa “salvação” apregoada pela mídia. Estes pontos refletem no direcionamento desta pesquisa, questionamento a *que* e a *quem* e *como* esse pretense avanço beneficiaria.

Metodologia:

Esta é uma pesquisa qualitativa, fundamentada em levantamento bibliográfico no período de 1970 a 2024, sobre o tema “**Vacina imunoconjugada anti-cocaína**”. Dissertações e teses serão consideradas, bem como artigos indexados nas bases Scielo, Pubmed, BDTD, repositório da UFMG e outros. Como descritores da BVS, serão utilizados: cocaína, vacina, imunoterapia, dependência química.

Pretende-se elaborar um material informativo como um folder a partir desta pesquisa, para distribuição em setores do SUS. O produto final buscará abordar a relação da droga (crack e cocaína) no âmbito fisiológico e social do indivíduo, evidenciando malefícios e estratégias de cuidado, e dessa forma, divulgar informações cientificamente embasada em linguagem acessível.

Referencial Teórico

Esta pesquisa possui como pilar estrutural o questionamento acerca do fazer ciência e para quem seu produto se destina, embasando-se na historicidade de tais objetos científicos. Desta maneira, está em desenvolvimento uma pesquisa capaz de apresentar

estes espectros químicos, biológicos e farmacêuticos interligados às ciências sociais, ultrapassando a polarização que há entre eles.

Para tanto, partimos de Bruno Latour, quando afirma que os objetos da ciência são objeto sociotécnicos (Latour, 2012), cuja história é inseparável de seu desenvolvimento técnico-científico (Latour, 2001). Nesse estudo, ao falar da cocaína e sua vacina, buscamos elucidar: quimicamente, o que são; biologicamente, como agem; e socialmente, como afetam sujeitos e sociedade. Para que, dessa maneira, seja inteligível a conexão entre os referidos âmbitos, evidenciando a problemática de modo abrangente.

Considerações finais ou análises preliminares:

A vacina imunoconjugada anti-cocaína, denominada como “Calixcoca”, tem como objetivo induzir a produção de anticorpos anti-cocaína. Entretanto, caberia perguntar: esta vacina seria capaz de oferecer a cura que vem sendo prometida em sua divulgação? Estudos evidenciam que, ainda que haja o impedimento da ultrapassagem da molécula de cocaína à BHE, esta ação não é total; ou seja, parte do produto consumido chega às áreas de sinapse promovendo os efeitos neurológicos. Portanto, torna-se explícito que, por si só, a vacina não será capaz de tratar a dependência. Desse modo, cabe a análise de como tal avanço técnico irá se desdobrar em termos de política pública.

Referências:

Augusto, P. S. D. A. **Proteção Materno-fetal da Exposição à Cocaína pela Imunização Pré-gestacional com a Vacina Anti-cocaína** (Mestre). Orientador: GARCIA, F. D. 2020. 140 f. (Doutor) - Medicina UFMG, Belo Horizonte - MG.

Bahls, F.C; Bahls, S. **Cocaína: origens, passado e presente**. Interação em psicologia, 2002, (6)2, p. 177-181.

Collins, P.H. **Bem mais que ideias: a interseccionalidade como teoria social crítica**. São Paulo: Boitempo, 2022.

Crenshaw, K. Demarginalizing the intersection of race and sex: a black feminist critique of antidiscrimination doctrine, feminist theory and antiracist politics. **University of Chicago Legal Forum**, 1989, n. 1, p. 139-167.

Ferreira, B.A.D.M. et al. **O uso e abuso da cocaína: Efeitos Neurofisiológicos**. Ciências Biológicas e de Saúde Unit. Alagoas, ISSN 2316-3142. v.4, 370 p. 2017.

Gontijo, B; Bittencourt, F.V; Lourenço, L.F.S. Manifestações cutâneas decorrentes do uso de drogas ilícitas. **Educação Médica Continuada, An Bras Dermatol**. 2006;81(4):307-17. Minas Gerais, UFMG; 2006.

Hart, C. **Um preço muito alto: a jornada de um neurocientista que desafia nossa visão sobre as drogas**. Rio de Janeiro: Zahar, 2013

Latour, B. A historicidade das coisas: por onde andavam os micróbios antes de Pasteur? In.: Latour, B. **A esperança de Pandora: ensaios sobre a realidade dos estudos científicos**. Bauru, SP: Edusc, 2001. pp. 169-200.

_____. **Reagregando o social: uma introdução à teoria do ator-rede**. Salvador: Edufba; Bauru, SP: Edusc, 2012. p. 118-119.

Netto, F.D.A. **O problema do crack: emergência, respostas e invenções sobre o uso do crack no Brasil** 2013. 92 (Mestre). Saúde Pública, ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro.

Petuco, D. **O Pomo da Discórdia?** Drogas, Saúde, Poder. Curitiba: Editora CRV, 2019.

Souza, F. Como nasceu a Cracolândia, bairro dos barões do café que virou problema ‘sem solução’ de São Paulo. **BBC News**, São Paulo, 2023. Acesso em: 02/10/23. Disponível em: <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2023/08/18/como-nasceu-a-cracolandia-bairro-dos-baroes-do-cafe-que-virou-problema-sem-solucao-de-sao-paulo.ghtml>.

Neto, L.; Maia, A.; GODIN, A.; Augusto, P. S. *et al.* Calix[n]arene-based immunogens: A new non-proteic strategy for anti-cocaine vaccine. **Journal of Advanced Research**, 38, p. 285-298, 2022.

Opaleye, E.S.; Noto, A.R.; Locatelli, D.P.; Amato, T.C.; Bedendo, A. **II Relatório Brasileiro sobre Drogas: Sumário Executivo**. Brasília: Ministério da Justiça e Segurança Pública, Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2021.

Stephenson, R.J. Anti-cocaine Vaccine Development: Where Are We Now and Where Are We Going? **Journal of Medicinal Chemistry**. Queensland, Brisbane - Australia.: R.J.S. and I.T. 6 7 100p. 2023.

1.2. Material informativo do tipo folder elaborado a partir deste trabalho.

Capa:



Interior:

A cocaína e a adolescência...

Você sabe como ela age no seu organismo?

De acordo com o III levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira realizada pelo ICICT Fiocruz, em 2018, a idade média do primeiro consumo de alguma substância ilícita é de 15,5 anos. Isso se torna um grande problema quando, nessa idade, o Sistema Nervoso Central ainda está em desenvolvimento.

A cocaína é um alcaloide que, através da liberação da dopamina ("substância do prazer"), irá inibir sua recaptção. Isso ocasiona na liberação constante de dopamina, resultando nos efeitos característicos da droga.

Tal liberação desregulada, faz com que o cérebro se acostume com esses efeitos e passe a necessitar da droga para atingir seu novo estado de "normalidade"; assim, há a fissura pela droga.

Se liga nos efeitos à longo prazo:

Com o Sistema Nervoso Central (SNC) acostumado com essa substância, a necessidade por ela aumenta ao longo dos anos de consumo. Essa problemática se integra ao fato de que danos - sejam estes fisiológicos ou sociais - sejam possíveis.

A cocaína pode gerar deficiências no desenvolvimento cognitivo, dificuldade de concentração, arritmia cardíaca, psicose, depressão, ansiedade e outros.

Ei, menina! Veja isso:

Sabe-se que há mais indivíduos do sexo masculino que possuem dependência em crack e/ou cocaína do que mulheres. Entretanto, numa pesquisa produzida em 2016, foi apresentado que mulheres possuem um padrão de uso diário de crack mais intenso que homens. Enquanto eles consomem cerca de 13 pedras de crack por dia, elas consomem 21. Ou seja, dados preocupantes já que estudos apontam que entre aqueles que entram em contato com a cocaína pela primeira vez, cerca de 16% tornam-se dependentes.

Meninas possuem diversas vertentes que se tornam problemáticas quando adjuntas ao uso de cocaína. Dentre elas, chama-se atenção à possibilidade de gestar. Você sabia que o feto de uma mulher usuária de cocaína, pode nascer com sintomas de dependência e abstinência?

A droga possui possibilidade até o feto tanto por ultrapassar a placenta quanto pelo leite materno.

Mas afinal, você sabe a diferença entre crack e cocaína?

Não possui distinções químicas entre o crack e a cocaína. Ou seja, ambas possuem a mesma conformação química.

O que as diferencia, nada mais é do que distintas posições na cadeia de processamento (fabricação) da droga.

A referida substância, é extraída da folha da *Erythroxylum coca*, nesse processo de extração, diversas substâncias como cal virgem e gasolina, são adicionadas. O crack

é obtido em uma etapa posterior ao cloridrato de cocaína popularmente denominado de "pó"; sendo assim, o cloridrato possui menor nível de impurezas.

Essas distintas etapas de processamento, também se refletem na capacidade de ser fumada (crack) ou inalada (cloridrato). Sendo fumada, a droga possui a capacidade de chegar no SNC de forma mais veloz e sem perder tantos aditivos pelo caminho; isso explica o motivo de o crack ser mais perigoso e intenso quando comparado ao cloridrato.

Você conhece o CAPSad?

O Centro de Atenção Psicossocial Alcool e Drogas (CAPSad) é um serviço público especializado no atendimento de pessoas com transtornos relacionados ao uso de álcool e outras drogas, integrando a Rede de Atenção Psicossocial (RAPS). Baseado nos princípios da Reforma Psiquiátrica, oferece cuidado integral, humanizado e multiprofissional, priorizando a reintegração social e a promoção da autonomia dos usuários. Suas atividades incluem atendimentos ambulatoriais, grupos terapêuticos, ações de redução de danos, suporte às famílias, oficinas de reinserção social e, em algumas unidades, acolhimento. Para além disso, o CAPSad articula-se com outras políticas públicas e comunitárias, promovendo um cuidado ampliado que considera os determinantes sociais da saúde e os direitos humanos.

