

ISSN 2238-9113

ÁREA TEMÁTICA:

- () COMUNICAÇÃO
- () CULTURA
- () DIREITOS HUMANOS E JUSTIÇA
- () EDUCAÇÃO
- () MEIO AMBIENTE
- (x) SAÚDE
- () TRABALHO
- () TECNOLOGIA

EXISTE VACINA CONTRA O TABAGISMO?

André João Rodrigues Espelho Rossi (andrejoaorer@outlook.com)
Marcelo de Araújo Ladeira (ladeiramarclo@hotmail.com)
Allan Catarino Kiska Torrani (allanckt@hotmail.com)
Matheo Augusto Morandi Stumpf (matheoaugusto@hotmail.com)
Ana Claudia Garabeli Cavalli Kluthcovsky (anafabio2009@gmail.com)

RESUMO – O tabagismo é causa de muitas mortes no mundo atual e seu tratamento é de difícil alcance. Utiliza-se várias terapias. Por estas razões, houve um interesse muito grande da indústria para o desenvolvimento de uma vacina que pudesse atuar na cessação do tabagismo. O objetivo desse estudo é fazer uma revisão da literatura para analisar o que se tem até o momento em relação à produção, mecanismos de ação, segurança e eficácia dessa nova modalidade para o tratamento do vício no tabaco. Para isso, foram utilizados artigos indexados em bases de dados virtuais, além de informações de institutos de saúdes reconhecidos internacionalmente. Os dados disponíveis mostram que vacinas foram elaboradas, com técnicas distintas, e das quatro que já passaram por testes clínicos em humanos, nenhuma se mostrou eficiente na cessação em longo prazo do tabagismo. Resultados mais favoráveis indicam que em um seletivo grupo de pacientes com melhor produção de anticorpos frente à vacina podem ter facilidade maior para interrupção do tabagismo. Deve-se continuar a busca por uma vacina que otimize a resposta imunológica, e assim aumentar o número de pessoas que se beneficiariam com o uso dessa nova técnica na interrupção do vício.

PALAVRAS-CHAVE – Vacina. Cessação do Tabagismo. Tabaco.

Introdução:

Atualmente, o tabagismo é considerado a segunda maior da causa de morte no mundo (WHO, 2009a). Além de causar dependência, o tabagismo está relacionado com outras patologias, como maior predisposição para surgimento de diversas neoplasias de boca, laringe, bexiga, pulmão, colo de útero (DANAIEI, 2005), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2004). Além disso, simplesmente estar exposto a fumaça do tabaco favorece o agravamento de doenças pré-existentes (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2006).

Calcula-se que o tabagismo ativo cause anualmente mais de cinco milhões de óbitos e mais de 600 mil mortes decorrentes do fumo passivo. Este número tende a aumentar e espera-se para 2030 mais de oito milhões de vítimas fatais do cigarro (WHO, 2009b). Por estes motivos, a cessação do tabagismo deve ser algo estimulado e promovido pelas diversas

organizações – como governos e entidades para promoção de saúde – e almejado pelos tabagistas.

A nicotina atua no sistema nervoso central, nas vias dopaminérgicas da recompensa, no sistema meso-cortico-límbico, ativando receptores nicotínicos e liberando dopamina, resultando no prazer e satisfação – que envolvem o ciclo da dependência ao tabaco (PLANETA, 2005).

Visto o enorme problema que a dependência à nicotina causa, a Universidade Estadual de Ponta Grossa oferece o projeto de extensão multiprofissional “Educando e Tratando o Tabagismo”, no qual profissionais e estudantes dos cursos de medicina, enfermagem e farmácia, através de abordagem cognitivo-comportamental e farmacológica, auxiliam os participantes da comunidade a cessar o tabagismo. Nesse projeto de extensão, algumas dúvidas surgiram quanto a formas alternativas de terapêutica que não a farmacológica. Entre as modalidades de novos tratamentos, chamam atenção as tendências para surgimento de vacinas para combater este vício.

Vacinas são usadas amplamente no mundo todo para prevenção e tratamento de diversas patologias. A confecção de uma vacina varia bastante, dependendo de qual é o objetivo. O mecanismo de ação reside na inoculação de uma substância no organismo, denominada antígeno, ativando e induzindo o sistema imunológico a produzir uma resposta imunológica, seja ela celular ou humoral, alcançando a meta desejada (ALVING, 2014). Foi seguindo esta linha de raciocínio que surgiu o interesse pela busca de uma vacina que poderia prevenir novas pessoas ao vício e tratar os tabagistas já existentes, visto que a cessação do tabagismo é um ainda uma meta complicada.

Objetivos:

O objetivo desse estudo é avaliar e revisar os artigos já publicados sobre o tema “vacinas para a cessação do tabagismo”, para analisar sua eficiência, riscos, benefícios, segurança, forma de utilização, mecanismos de ação e, principalmente, sua aplicação e resultados na cessação do tabagismo.

Referencial teórico-metodológico:

Foram pesquisados artigos nas bases de dados da PubMed e Lilacs com as palavras “smoking cessation”, “vaccine”. Foram encontrados 126 trabalhos publicados da Pubmed e 2 na base de dados da Lilacs. A partir da busca, foram selecionados os artigos que se referiam

ao tema, sem exclusão por data de publicação. Além disso, foram buscados dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *Center for Disease Control and Prevention* (CDCP) para levantamento de dados epidemiológicos e contextualização do tabagismo na realidade brasileira e mundial.

Resultados:

A base teórica e farmacológica das vacinas anti-nicotínicas está na tentativa de criação de mecanismos para que o sistema imunológico produza anticorpos – que se ligariam à droga – e formassem um complexo antígeno-anticorpo, que bloquearia a passagem da nicotina pela barreira hemato-encefálica e impediria a ação da droga no sistema nervoso central, interrompendo as vias de recompensa no sistema mesolímbico (ALVING, 2014).

Problemas para a criação de uma vacina para a cessação do tabagismo começam pela pequena conformação espacial da molécula de nicotina. Devido ao seu reduzido tamanho, ela não tem capacidade de estimular uma reação imunológica por si própria. Porém, pode-se conseguir uma resposta imune com a conjugação dessa pequena molécula à alguma outra estrutura química, chamada de adjuvante, capaz de ser detectada pelas células de defesa do corpo humano. Atualmente existem adjuvantes de diversas formas para várias vacinas distintas, liberadas para uso de vacinas especificamente desenvolvidas para combater a dependência à nicotina, como sais de alumínio, emulsões de água em óleo e lipossomos contendo o lipídio monofosforil A (ALVING, 2014).

Já foram testadas em seres humanos quatro vacinas diferentes (VAN SCHAYCK, 2014), todas desenvolvidas por indústrias farmacêuticas, com o intuito de auxiliar a cessação do tabagismo, prevenção para novos fumantes ou prevenção para recaídas no período de abstinência pós-cessação, dentre elas: 1) a NIC002, desenvolvida pela Cytos, utilizando uma partícula semelhante a vírus; 2) a Niccine®, desenvolvida pela Independent Phamaceutica AB, usando um toxoide tetânico; 3) NicVAX®, desenvolvida pela Nabi Biopharmaceuticals, utilizando uma exoproteína A da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*; 4) a TA-NIC, desenvolvida pela Xenova, utilizando uma subunidade recombinante da toxina B da cólera.

Hatsokumi *et al.* (2011) realizou um estudo duplo cego comparando os efeitos, a longo prazo, da vacina NicVAX® na cessação do tabagismo. Foram comparados dois grupos no qual o grupo caso recebeu 4 ou 5 doses de 400 a 500 microgramas da vacina NicVAX®, e o grupo controle recebeu placebo. O objetivo era avaliar a resposta imunológica à vacina e verificar se há correlação com a cessação do tabagismo. A conclusão foi que os pacientes que tiveram os

maiores níveis séricos de anticorpos para a nicotina conseguiram manter melhor a abstinência por 8 semanas em comparação ao grupo placebo.

Posteriormente, Hoogsteder *et al.* (2014) em um estudo multicêntrico nos países baixos com 558 fumantes, comparou um grupo no qual recebeu 6 doses de NicVAX[®] co-administrada com vareniclina (Champix[®]) com um grupo de placebo que era administrado também com a vareniclina. O estudo não conseguiu comprovar a eficiência desta vacina em relação ao controle na cessação do tabagismo a longo prazo.

A vacina NIC002 também não conseguiu provar efeitos estatisticamente significativos para a interrupção a longo prazo do tabagismo (VAN SCHAYCK, 2014). Ela e a NicVAX[®], entretanto, demonstraram que aqueles pacientes que conseguem obter as melhores respostas imunológicas para a nicotina possuem uma tendência maior de parar de fumar que os demais. Porém, esse fato deve ser observado com cautela e não pode ser extrapolado para o grande público. Ambas continuam sem licença para comercialização.

Já Tonstad *et al.* (2013), em um estudo duplo-cego com vacina Niccine[®] buscou avaliar a incidência de recaídas, definidas como a volta ao tabagismo após a interrupção do vício. Os 355 pacientes participantes do estudo foram divididos em 2 grupos, sendo o primeiro com 6 doses de Niccine[®] e o segundo do placebo. Ambos os grupos receberam vareniclina em algum ponto do estudo. Os resultados mostraram que após um ano a taxa de recaída para ambos os grupos foi de cerca de 50%, não havendo diferenças estatísticas entre a Niccine[®] e placebo. Foi concluído que a vacina é bem tolerada, porém, ineficaz para evitar recaídas após a cessação do tabagismo.

Considerações Finais:

Diversas vacinas já foram desenvolvidas, com segurança e tolerância bem avaliadas e com técnicas distintas. Porém, nenhuma vacina, até o momento, mostrou-se eficiente para a completa cessação do hábito de fumar, dificultando sua obtenção de licença para comercialização. Alguns resultados mostraram certo otimismo em relação ao assunto, como uma vacina que foi capaz de facilitar e manter a abstinência à nicotina em relação ao placebo. Porém, esses resultados satisfatórios se mostraram restritos a alguns pacientes que desenvolveram uma resposta imunológica adequada, apresentando elevados níveis séricos dos anticorpos pesquisados. Dar continuidade à pesquisas no assunto e métodos alternativos são necessários para otimizar a resposta imune a novas vacinas, e, deste modo, conseguir uma nova forma de abordagem para os tabagistas na busca pela interrupção do vício.

APOIO: Ministério da Saúde e Fundação Araucária

Referências:

ALVING, C. R.; MATYAS G. R.; TORRES, O.; JALAH, R.; BECK, Z. Adjuvants for Vaccines to Drugs of Abuse and Addiction. *Vaccine*, v. 32, n. 42, p. 5382–5389, 2014.

DANAELI, G.; HOORN, S. V.; LOPEZ, A.D.; MURRAY, C. J. L.; EZZATI, M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioral and environmental risk factors. *Lancet*, v. 366, n. 9499, p. 1784-1793, 2005.

HOOGSTEDER PHJ, KOTZ D, VAN SPIEGEL PI, VIECHTBAUER W, SCHAYCK CP. Efficacy of a nicotine vaccine 3-AmNic-rEPA (NicVAX) co-administered with varenicline and counseling for smoking cessation: a randomized placebo controlled trial. *Addiction*, v. 109, n. 8, p. 1252–1259, 2014.

HATSUKAMI, D. K.; JORENBY, D. E.; GONZALES, D.; *et al.* Immunogenicity and Smoking-Cessation Outcomes for a Novel Nicotine Immunotherapeutic. *Clin Pharmacol Ther*, v. 89, n. 3, p. 392-399, 2011.

PLANETA CS, CRUZ FC. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. *Rev. Psiquiatr. Clín.*, v. 32, n. 5, p. 251-258, 2005.

VAN SCHAYCK, O. C. P.; HORSTMAN, K.; VUURMAN. E.; WERT. G.; KOTZ, D. Nicotine vaccination—does it have a future?. *Addiction*, v. 109, n. 8, p. 1223-1225, 2014.

TONSTAD, SMPH, HEGGEN E, GILJAM H, LAGERBÄCK PA, TONNESEN P, WIKINGSSON LD, LINDBLOM N, VILLIERS S, FAGERSTRÖM KO. Niccine[®], a Nicotine Vaccine, for Relapse Prevention: A Phase II, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *Nicot Tob Res*, v. 15, n. 9, p. 1492-1501, 2013.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): **Centers for Disease Control and Prevention (US)**; 2004

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta (GA): **Centers for Disease Control and Prevention (US)**; 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on the global tobacco epidemic, 2009: implementing smoke-free environments. Geneva: **WHO**; 2009a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: **WHO**; 2009b.