

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA**

**MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NA  
DESINTOXICAÇÃO DE USUÁRIAS DE CRACK**

**MATEUS LUZ LEVANDOWSKI**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Psicologia.**

**Porto Alegre  
Dezembro, 2013**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA**

**MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NA  
DESINTOXICAÇÃO DE USUÁRIAS DE CRACK**

**MATEUS LUZ LEVANDOWSKI**

**ORIENTADOR: PROF. DR. RODRIGO GRASSI-OLIVEIRA**

Dissertação de Mestrado realizada no Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Psicologia. Área de Concentração em Cognição Humana.

**Porto Alegre  
Dezembro, 2013**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA

MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NA  
DESINTOXICAÇÃO DE USUÁRIAS DE CRACK

*MATEUS LUZ LEVANDOWSKI*

COMISSÃO EXAMINADORA:

DR<sup>a</sup>. HEATHER BRENHOUSE  
*Department of Psychology*  
*Northeastern University*

DR. MAURÍCIO KUNZ  
Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Porto Alegre**  
**Dezembro, 2013**

## AGRADECIMENTOS

Com satisfação agradeço a orientação e o apoio de meu mentor Rodrigo Grassi-Oliveira. Ao desafiar e me incentivar, ele me permitiu prosseguir e ter sucesso em um campo de pesquisa que inicialmente era distante e difícil. Muito obrigado.

Gostaria de agradecer aos colegas do Grupo de Pesquisa em Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento (GNCD) pela grande ajuda e contribuição na minha caminhada acadêmica. Com estes colegas de trabalho, que também se tornaram excelentes companheiros, cresci e amadureci como pesquisador. Ressalto também o auxílio de toda equipe do grupo de pesquisa coordenado pelo professor Moisés Bauer no Instituto de Pesquisa Biomédica (IPB) da PUCRS.

Aproveito esta oportunidade para agradecer, também, a minha mãe, que, ao longo deste período, me deu amor constante e sempre apoiou as minhas ambições, sejam elas quais foram, me ajudando não somente como fonte de incentivo, mas principalmente de muita inspiração. Agradeço também minha namorada, minha irmã, meus familiares e amigos próximos por todo apoio e paciência, pois, quando não estavam me ajudando com algo na prática, estavam entendendo a minha ausência nos momentos em que estava me dedicando ao meu curso de Mestrado.

Por fim, reconheço e agradeço o Programa de Pós-graduação em Psicologia da PUCRS e a CAPES pelo incentivo e apoio à minha formação.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA:** Estudos recentes têm demonstrado que tanto o estresse precoce, quanto o abuso de drogas, especialmente a cocaína, tem fortes efeitos sobre o sistema inflamatório. Considerando que maus-tratos na infância (MI) têm sido descrito como um importante fator de risco para a dependência, este estudo teve como objetivo investigar níveis periféricos de mediadores inflamatórios durante a abstinência inicial de cocaína tipo crack em usuárias do sexo feminino, com e sem história de MI. **MÉTODO:** A presente dissertação é composta por dois estudos empíricos. O primeiro é um estudo de follow-up que investigou três adipocitocinas em 104 dependentes de cocaína tipo crack e 18 controles saudáveis. Os níveis plasmáticos de adiponectina, resistina e leptina foram avaliados a cada sete dias, durante três semanas, através de ELISA. O segundo é um estudo transversal que investigou o TNF-alfa e quatro membros da superfamília do TNF, através de ELISA e citometria de fluxo em 44 dependentes de cocaína tipo crack e 25 controles saudáveis. Ambos os estudos utilizaram o *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) para avaliar retrospectivamente história de maus-tratos na infância das participantes. **RESULTADOS:** O primeiro estudo destacou que as usuárias de crack aumentaram os níveis plasmáticos de leptina durante a abstinência inicial, apesar de as concentrações terem se mantido mais baixas em comparação com o grupo controle. Já em relação aos níveis de adiponectina, o grupo de usuárias que sofreu MI apresentou níveis reduzidos em relação às usuárias sem MI. Além disso, somente o grupo de usuárias sem MI tiveram aumento dos níveis plasmáticos de adiponectina durante a desintoxicação. Já o segundo estudo evidencia que as usuárias com MI tinham níveis mais elevados de TNF-alfa e menor de TWEAK em comparação com as usuárias sem MI e o grupo controle. sTNFRII estava elevado, mas apenas em comparação com os grupos de usuárias de crack e controles. Os níveis de TRAIL estavam levemente elevados no grupo com MI, enquanto não foram encontradas diferenças entre os grupos nos níveis de sTNFRI. Além disso, o nível plasmático de TNF-alfa foi predito positivamente pela gravidade de *craving* e de MI. **CONCLUSÃO:** A presente dissertação corrobora com o conhecimento sobre a associação entre o estresse precoce e os níveis pró-inflamatórios periféricos através de resultados inéditos na literatura para a população estudada. Os resultados mostram anomalias inflamatórias na dependência de crack e explora os efeitos cumulativos em relação aos maus-tratos na infância como fator relevante para esta desregulação.

**Palavras-Chave:** Maus-tratos Infantis; Transtornos Relacionados ao uso de Substâncias; Inflamação; Citocinas; Cocaína

**Área conforme classificação CNPq:** 7.07.00.00-1 – Psicologia

**Sub-área conforme classificação CNPq:** 7.07.00.00/1 - Psicologia, 7.07.03.04/3 - Psicobiologia, 7.07.02.00/4 - Psicologia Experimental

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Both childhood maltreatment (CM) and substance abuse, especially cocaine, have robust effects on the inflammatory system. Considering that CM have been described as an important risk factor for addiction, this study aimed to investigate peripheral levels of inflammatory mediators during early abstinence from female crack cocaine dependents with and without history of CM. **METHOD:** This dissertation consists of two empirical studies. The first is a follow-up study that investigated three adipocytokines in 104 dependent on crack cocaine and 18 healthy controls. Plasma levels of adiponectin, resistin and leptin were evaluated every seven days for three weeks by ELISA. The second is a cross-sectional study that investigated the TNF-alpha and four members of the TNF superfamily, by ELISA and flow cytometry in 44 dependent on crack cocaine and 25 healthy controls. Both studies used the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) to retrospectively assess history of CM of participants. **RESULTS:** The first study revealed that users of crack increased plasma leptin levels during early abstinence, although concentrations have remained lower compared with the control group. In relation to the levels of adiponectin, the group of women who had suffered CM reduced compared with users without CM levels. Moreover, only the group of users without CM had increased plasma levels of adiponectin during detoxification. The second study showed that users with CM had higher levels of TNF-alpha and lower levels of TWEAK compared with users without CM and the control group. sTNFRII was high, but only in comparison with the group using crack and controls. TRAIL levels were slightly elevated in the group with CM, and it was not found differences between the groups in the levels of sTNFRI. In addition, the plasma level of TNF-alpha was positively predicted by craving and CM gravity. **CONCLUSION:** The present work corroborates the knowledge about the association between early life stress and peripheral pro-inflammatory mediators. The results showed inflammatory abnormalities in crack addiction and explores the cumulative effects in relation to CM as a relevant factor for this deregulation.

**Key-words:** Child Abuse; Substance-related disorders; Inflammation; Cytokines; Cocaine

**Área conforme classificação CNPq:** 7.07.00.00-1 – Psicologia

**Sub-área conforme classificação CNPq:** : 7.07.00.00/1 - Psicologia, 7.07.03.04/3 – Psicobiologia, 7.07.02.00/4 - Psicologia Experimental

## SUMÁRIO

<b>Agradecimentos.....</b>	<b>4</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>5</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>6</b>
<b>Sumário.....</b>	<b>7</b>
<b>Relação de Tabelas.....</b>	<b>8</b>
<b>Relação de Figuras.....</b>	<b>9</b>
<b>Lista de siglas.....</b>	<b>10</b>
<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Ativação do Sistema Inflamatório e Cocaína.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Inflamação e Maus-tratos na Infância.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3 Mediadores Inflamatórios Seleccionados.....</b>	<b>20</b>
<b>Lista de Referências.....</b>	<b>22</b>
<b>3. PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Artigo 1.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2 Artigo 2.....</b>	<b>45</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>70</b>
<b>4.1 Sumário e Discussão dos Principais Resultados.....</b>	<b>70</b>
<b>4.2 Perspectivas Futuras.....</b>	<b>72</b>
<b>Lista de Referências.....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO I.....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO II.....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO III.....</b>	<b>79</b>

## RELAÇÃO DE TABELAS

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

**Tabela 1.** Mudanças nos mediadores inflamatórios durante abstinência inicial de cocaína..... **15**

**Tabela 2.** Mediadores inflamatórios após administração de cocaína..... **16**

### ARTIGO 1

**Table 1.** Demographic and Clinical Characteristics of Participants..... **34**

### ARTIGO 2

**Table 1.** Demographic and Clinical Characteristics of crack cocaine users (n=54) and health controls (n=24)..... **51**

**Table 2.** Drug addiction characteristics of groups..... **52**



## RELAÇÃO DE FIGURAS

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

- Figura 1.** Efeitos de maus-tratos na infância sobre os três mediadores inflamatórios mais estudados..... **18**
- Figura 2.** Resposta inflamatória ativada por estresse..... **19**

### ARTIGO 1

- Figure 1.** Adipokines plasma levels of CM+ and CM- crack users during early abstinence and HC group comparisons..... **36**

### ARTIGO 2

- Figure 1.** TNF- $\alpha$  plasma levels of CRACK-ELS CRACK and HC group comparisons..... **53**
- Figure 2.** (a) sTNFrI and (b) sTNFrII plasma levels of CRACK-ELS, CRACK and HC group comparisons..... **54**
- Figure 3.** (a) TWEAK and (b) TRAIL plasma levels of CRACK-ELS, CRACK and HC group comparisons..... **55**

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Figura 3.** O que estudos futuros precisam investigar?..... **72**

## LISTA DE SIGLAS

**ANOVA:** *Analysis of covariance*

**ASI:** Escala de Gravidade de Dependência (*Addiction Severity Index*)

**BDI:** *Beck Depression Scale*

**BHE:** Barreira hemato-encefálica

**BMI:** *Body Mass Index*

**CBA:** *Cytometric bead arrays*

**CNS:** *Central nervous system*

**CRH:** *Corticotropin-releasing hormone*

**CRF:** Hormônio liberador de corticotrofina

**CSSA:** *Cocaine Selective Severity Assessment*

**CTQ:** Questionário sobre traumas na infância (*Childhood Trauma Questionnaire*)

**ELISA:** Ensaio imunoenzimático (*enzyme-linked immunosorbent assay*)

**ELS:** *Early life stress*

**GEE:** *Generalized Estimating Equations*

**GM-CSF:** Fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos

**GNCD:** Grupo de Pesquisa em Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento

**GR:** Receptor de glucocorticóides

**HPA:** Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

**IFN:** Interferon (*interferon*)

**IL:** Interleucina (*interleukin*)

**IPB:** Instituto de Pesquisa Biomédica

**LPS:** *Lipopolysaccharide*

**MI:** Maus-tratos na infância

**MCP:** Proteína quimiotáctica de monócitos

**NAP:** Proteína de activação de neutrófilos

**NF- $\kappa$ B :** Factor nuclear kappa B (*Nuclear Factor-kappa B*)

**PUCRS:** Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

**RANTES:** Ativação de células T normais expressas e secretadas

**SCID I:** Entrevista Clínica Estruturada para o DSM (*The Structured Clinical Interview for DSM Disorders*)

**SDF:** Fator derivado de células estromais

**SNC:** Sistema nervoso central

**SPSS:** *Statistical Package for the Social Sciences*

**TGF:** Fator de crescimento transformador

**TNF:** Fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor*)

**TNFR:** Receptor do TNF (*TNF receptor*)

**TRAIL:** Ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*)

**TWEAK:** Indutor fraco de apoptose relacionado ao TNF (*TNF-related weak inducer of apoptosis*)

Esta dissertação objetivou investigar as repercussões dos maus-tratos na infância (MI) em mediadores inflamatórios de mulheres dependentes de cocaína tipo crack, tendo como hipótese central que o histórico de MI pode ter um efeito modulador do estado inflamatório na dependência de crack.

Esta hipótese é baseada em: (1) evidências epidemiológicas e experimentais que apoiam que tanto o estresse precoce (Rooks, Veledar, Goldberg, Bremner, & Vaccarino, 2012) quanto o abuso de cocaína (Fox et al., 2012) possuem efeitos deletérios sobre o sistema inflamatório; e (2) um corpo substancial de pesquisas que mostram o papel do histórico de MI no risco para abuso e dependência de droga, especialmente com a progressão para o abuso de drogas pesadas e da pior resposta aos tratamentos (Shin, Miller, & Teicher, 2013). Ainda, resultados de uma meta-análise sugerem que adultos que sofreram MI são de sete a dez vezes mais propensos a desenvolver dependência de drogas ilícitas comparados a adultos sem eventos adversos na infância (Teicher & Samson, 2013). Portanto, esperou-se encontrar nos resultados um efeito modulador do MI nos mediadores inflamatórios estudados.

Nesta perspectiva, primeiro apresento a fundamentação teórica que rege esta dissertação, realizando uma revisão da literatura sobre os efeitos da exposição à cocaína e a MI na ativação do sistema inflamatório, além de revisar os mediadores inflamatórios estudados nesta dissertação, mostrando as principais evidências que levaram a escolha deles. Após apresento dois estudos empíricos que foram desenvolvidos em meu mestrado. O primeiro com o título “*Adipokines during early abstinence of crack cocaine in dependent women reporting childhood maltreatment*” e o segundo “*Early Life Stress and Tumor Necrosis Factor Superfamily in Crack Cocaine Withdrawal*”.

Por fim, este projeto contou com a parceria das seguintes instituições e centros: (1) A Unidade São Rafael do Hospital Mãe de Deus de Porto Alegre, de onde foram recrutadas as dependentes de crack; (2) O Ambulatório de Pesquisa do Núcleo de Estudos e Pesquisa em Trauma e Estresse (NEPTE) da Faculdade de Psicologia da PUCRS, de onde foram recrutadas as participantes saudáveis; e do Instituto de Pesquisa Biomédica (IPB) da PUCRS, onde as análises dos mediadores inflamatórios foram realizadas pelo aluno de Mestrado e pela equipe vinculada a ele. Todos os cuidados éticos foram tomados e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa consta no ANEXO I e II.

## 4.2

## SUMÁRIO E DISCUSSÃO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS

---

Considerando o grande número de usuários de cocaína tipo crack e seu crescente aumento em termos epidemiológicos, alguns autores tem caracterizado esse fenômeno como epidêmico (Duailibi, Ribeiro, & Laranjeira, 2008). O ônus social e os prejuízos para a saúde dos dependentes têm impulsionado pesquisas para entender as mudanças comportamentais e biológicas subjacentes ao *craving* e à recaída pela droga (Clark, Wiley, & Bradberry, 2013). Desta maneira, estudos que visem a identificar mudanças comportamentais e biológicas em relação à dependência de drogas podem ajudar a elucidar novos mecanismos e fornecer alvos para intervenção terapêutica. Esse é o caso de pesquisas focadas em mediadores inflamatórios, pois podem expor novos biomarcadores com potencial utilidade no desenvolvimento de novos tratamentos (Carrera, Meijler, & Janda, 2004; Fox et al., 2012).

Assim, o primeiro estudo dessa dissertação intitulado “*Adipokines during early abstinence of crack cocaine in dependent women reporting childhood maltreatment*” foi proposto com o intuito de avaliar as adipocitocinas - adiponectina, resistina e leptina - no período de desintoxicação de usuárias de crack. Os resultados deste estudo mostraram que todas as usuárias de crack aumentaram os níveis plasmáticos de leptina durante todo o período de abstinência (3 semanas) e que as usuárias com histórico de maus-tratos na infância (MI) apresentaram uma redução significativa nos níveis plasmáticos de adiponectina quando comparadas às mulheres dependentes sem histórico de MI.

Já o segundo estudo “*Early Life Stress and Tumor Necrosis Factor Superfamily in Crack Cocaine Withdrawal*” foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, TWEAK e o TRAIL no período de desintoxicação de usuárias de crack. Os resultados principais foram que o grupo de dependentes de crack com histórico de MI tiveram maiores níveis de TNF-alfa e níveis mais baixos de TWEAK em comparação com as usuárias

sem MI e o grupo controle. Além disto, os níveis de sTNFRII estavam aumentados, mas apenas quando o grupo de usuárias de crack foram comparadas com as controles, enquanto os níveis de TRAIL foram ligeiramente maiores no grupo com MI. Outro resultado interessante é que os níveis plasmáticos de TNF-alfa foram positivamente associados com a gravidade de *craving* e pela gravidade de MI em um modelo de regressão linear.

Estes resultados são interessantes, pois a relação entre a dependência e o estresse agudo e crônico tem sido teorizado há vários anos (Teicher et al., 2013), além de existir relações já estabelecidas entre a ativação do sistema de estresse, aumento de sintomas relacionadas à dependência e o sistema imunológico (Fox et al., 2012; Sinha, Catapano, & O'Malley, 1999; Sinha, Garcia, Paliwal, Kreek, & Rounsaville, 2006).

Assim, um corpo substancial de evidências clínicas e de base populacional mostra que o estresse aumenta a vulnerabilidade para a dependência de drogas e, além disso, pesquisas já demonstraram que a exposição ao estresse pode levar a recaídas ou mesmo resposta demorada ou ineficaz aos tratamentos (Barrett & Turner, 2006; Newcomb & Harlow, 1986; Sinha, 2001). Desta maneira, tem sido descrito que o estresse agudo ou crônico poderia contribuir para a busca de substâncias psicoativas, contudo o que ainda é desconhecido são os mecanismos fisiopatológicos subjacentes pelos quais o estresse poderia levar a comportamentos de recaída ou de maiores sintomas de abstinência, por exemplo.

Algumas pesquisas tem demonstrado que a exposição ao estresse em animais resulta na produção e liberação de mediadores pró-inflamatórios em nível periférico e em diversas regiões do cérebro (Godbout et al., 2005). Estas pesquisas mostram que não somente o estresse agudo, mas também o estresse crônico poderia resultar em aumento de mediadores pró-inflamatórias como TNF-alfa, IL-1b e IL-6 (Frank, Baratta, Sprunger, Watkins, & Maier, 2007; Nair & Bonneau, 2006). Nesta perspectiva, estas alterações nos níveis destes mediadores inflamatórios têm sido descritos como importantes no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos, especialmente porque estes mediadores imunes interagem com o metabolismo monoaminérgico, função neuroendócrina e na plasticidade sináptica (Haroon et al., 2012). Nesse sentido, um estado pró-inflamatório poderia contribuir para o reforço dos efeitos negativos do uso de cocaína (Niwa et al., 2007) por meio de um mecanismo conhecido como *sickness behavior*, em que o equilíbrio entre os mediadores pro - e anti - inflamatórios é deslocado para a inflamação, o que predispõe o aparecimento de mudanças de humor e maior reatividade a estressores (McAfoose & Baune, 2009; Patel, 2013), algo que é associado com desejo pela droga e recaída em dependentes químicos crônicos (Fox et al., 2009; Preston & Epstein, 2011; Stewart, 2003). Além disto, o principal mediador pró-inflamatório envolvido

em *sickness behavior* é o TNF-alfa (Dantzer, O'Connor, et al., 2008), que também tem sido reconhecido como um biomarcador importante de alterações sistêmicas causadas pela dependência de cocaína (Irwin et al., 2007).

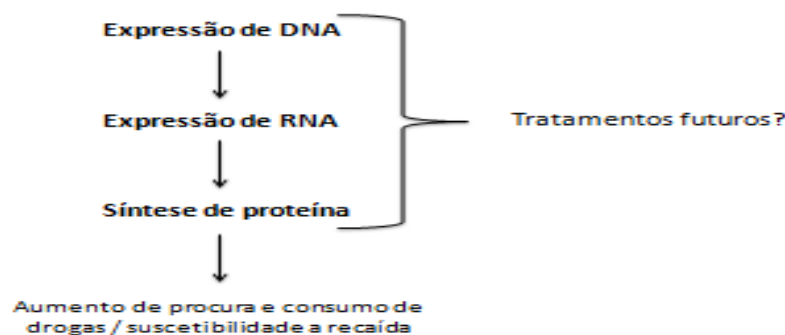
Sabe-se que estressores durante o início da vida promovem a reprogramação do eixo HPA e isso, provavelmente, acarreta uma liberação exagerada de mediadores pró-inflamatórios na vida adulta. Especificamente no contexto da dependência de cocaína, essa desregulação neuro-imuno-endócrina ativaria ou pioraria sintomas como *craving*. Portanto, os resultados desta dissertação sugerem que MI está associada aos moduladores inflamatórios de homeostase energética e corroboram com outros estudos que relacionam o período de desintoxicação, bem como a exposição à MI com aumento de mediadores pró-inflamatórios (Fox et al., 2012; Kubera et al., 2008). Contudo pelo caráter exploratório e inédito de alguns dos resultados, a presente dissertação deve ser entendida com base nas limitações descritas em cada estudo, principalmente no que tange a generalização dos achados.

## 4.2

## PERSPECTIVAS FUTURAS

---

Estudos que investiguem mudanças moleculares no cérebro relacionados com os efeitos comportamentais da cocaína têm provado utilidade para elucidar as bases moleculares básicas de abuso de cocaína. Por isso, estudos futuros, com novas abordagens investigativas como mostra a Figura 3, podem oferecer um grande potencial para a compreensão dos processos e redes que fundamentam o aumento de procura e consumo de drogas. Para tanto, pesquisas com modelos animais podem ser uma alternativa para iniciar a investigação detalhada de todos estes fatores.



**Figura 3. O que estudos futuros precisam investigar?**

Investigar ao nível do DNA, mudanças na expressão de mRNA e na síntese proteica podem iluminar redes biológicas envolvidas no desenvolvimento e manutenção de transtornos relacionados a abuso de substâncias. Em modelos animais, estes sistemas podem ser melhor pesquisados em função de poder observar a expressão de determinados biomarcadores no cérebro do animal exposto à droga. Além disso, pode-se estudar através de modelos de auto-administração, quanto de abstinência, os comportamentos induzidos e mantenedores relacionados ao abuso de substâncias.

Além disso, estudos futuros devem buscar a replicação e aprofundamento no estudo dos mediadores inflamatórios expostos nesta dissertação. Em especial, sugere-se focar no papel do TNF-alfa, já que, recentemente, ele foi relacionado com a redução dos efeitos de recompensa e sensibilização locomotora ocasionada por psicoestimulantes (Niwa et al., 2007). Se, de fato, o TNF tem um papel na resposta comportamental à cocaína, este e os outros mediadores inflamatórios estudados nesta dissertação apresentam potencial para que novos estudos os avaliem como alvos de intervenção em dependentes de cocaína/crack.

No que diz respeito às implicações para a prática clínica, os resultados desta dissertação suportam a importância da coleta de informações sobre MI em dependentes de crack. Já que na presente amostra também foi identificado que as dependentes com histórico de MI apresentavam mais sintomas de depressão e mais sintomas de *craving* comparado ao grupo sem histórico de MI.

Por fim, espera-se dar continuidade ao trabalho desenvolvido, especialmente na investigação de citocinas Th1/Th2/Th17 na amostra estudada. Além disso, perspectivas futuras também deveriam incluir modelos animais, para que possam ser investigados os mecanismos propostos de maneira específica.