

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Caroline de Lima Mota

Estudo da relação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o tabagismo em trabalhadores da Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2016

Caroline de Lima Mota

Estudo da relação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o tabagismo em trabalhadores da Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Fundação Oswaldo Cruz

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de Saúde Pública e Meio Ambiente. Subárea de concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientador: Josino Costa Moreira
Coorientador: Eduardo Mere Del Aguila
Colaboradora: Simone Mitri Nogueira

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

M917e Mota, Caroline de Lima
Estudo da relação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o tabagismo em trabalhadores da Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Fundação Oswaldo Cruz. / Caroline de Lima Mota. -- 2016.
70 f. : il. ; tab. ; graf.

Orientador: Josino Costa Moreira
Eduardo Mere Del Aguila

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2016.

1. Hábito de Fumar. 2. Polimorfismo Genético.
3. Monoaminoxidase. 4. Dopamina. 5. Trabalhadores.
6. Institutos Governamentais de Pesquisa. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.865

Caroline de Lima Mota

Estudo da relação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o tabagismo em trabalhadores da Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Fundação Oswaldo Cruz.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de Saúde Pública e Meio Ambiente. Subárea de concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 21 de março de 2016.

Banca Examinadora

Prof. Dr, Josino Costa Moreira, ENSP/FIOCRUZ

Prof. Dr, Ivano Raffaele Victorio de Filippis Capasso, INCQS/FIOCRUZ

Prof. Dr, Eline Simões Gonçalves, ENSP/FIOCRUZ

Prof. Dr, Marcos Massao Murata, UERJ

Prof. Dr, Paula de Novaes Sarcinelli, ENSP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2016

Dedico este trabalho a Deus, a minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que em sua infinita graça me permitiu chegar até aqui e, por me sustentar, me ensinar e me amar.

Aos meus pais e familiares, pelo incentivo e por me proporcionarem uma base educacional, no sentido profissional e humano.

Ao meu marido, pelo apoio e motivação, por caminhar junto comigo em cada fase desses dois anos de mestrado.

Aos orientadores, que acreditaram no meu potencial e me deram todo o suporte necessário.

Aos meus professores, que me ensinaram grandemente.

Aos colegas de mestrado, que estavam sempre dispostos a ajudarem uns aos outros.

Aos meus amigos de laboratório, especialmente Simone, Thelma, Cristiane e Mário, que sempre estiveram ao meu lado, me auxiliando, me orientando e, por se alegrarem comigo e muitas vezes me encorajarem nos momentos difíceis.

A Simone, que passou todo o seu conhecimento com muita paciência e cumplicidade. Também por ter acreditado em mim, dedicado seu tempo, e por estar ao meu lado.

*“Àquele que é capaz de fazer infinitamente mais do que tudo o que pedimos ou pensamos,
de acordo com o seu poder que atua em nós, a ele seja a glória na igreja e em Cristo
Jesus, por todas as gerações, para todo o sempre! Amém!”.*

EFÉSIOS 3: 20-21.

RESUMO

O tabagismo representa um problema de Saúde Pública e é considerado a principal causa de morte evitável no mundo. A nicotina presente no tabaco estimula a liberação de dopamina, que é o neurotransmissor chave na dependência tabágica, por seu papel nos mecanismos de recompensa cerebral. Desta forma, genes que regulam a concentração da dopamina podem ter influência no comportamento do tabagismo, como o gene que codifica a enzima MAO, responsável pela degradação de dopamina. No presente estudo, foi verificada a relação entre o polimorfismo na região promotora do gene *MAOA* (*VNTR MAOA-u*) e o tabagismo. Este estudo foi do tipo transversal com a participação de 121 homens, trabalhadores da Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (74 nunca fumantes, 26 ex-fumantes e 21 fumantes atuais). O polimorfismo foi determinado na amostra populacional pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). As análises estatísticas não revelaram associação significativa entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o status tabágico, bem como relação com as características do comportamento do tabagismo (tempo de fumo, idade de início, número de recaídas, idade que parou de fumar, grau de dependência nicotínica – FNTD e número de cigarros consumidos por dia). Dada a importância do tema, considera-se importante a realização de futuros estudos com maior tamanho amostral para confirmação dos resultados encontrados e maior esclarecimento sobre os mecanismos genéticos que podem contribuir com a susceptibilidade à dependência ao tabaco.

Palavras-chave: Tabagismo, polimorfismo, monoaminoxidase, dopamina.

ABSTRACT

Smoking is a public health problem and is considered the leading cause of preventable death in the world. The nicotine present in tobacco stimulates the release of dopamine, the key neurotransmitter in nicotine dependence, by role in the brain's reward mechanisms. Thus, genes that regulate the concentration of dopamine can influence the smoking behavior, as the gene encoding the MAO enzyme responsible for the dopamine degradation. In the present study, we detected the relationship between a polymorphism in the promoter region of the *MAOA* gene (*MAOA VNTR-u*) and smoking. This study was cross-sectional with the participation of 121 men, workers of Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Função Oswaldo Cruz (74 never smokers, 26 former smokers and 21 current smokers). The polymorphism was determined in the sample population by the technique of Polymerase Chain Reaction (PCR). Statistical analysis revealed no significant association between the polymorphism *MAOA-u VNTR* and the smoking status as well as relationship with the smoking behavior characteristics (duration of smoking, age at smoking initiation, number of relapses, age stopped smoking, degree of nicotine dependence - FNTD and the number of cigarettes smoked per day). Given the importance of the issue, it is considered important to conduct further studies with larger sample size to confirm the results found and more information about the genetic mechanisms that may contribute to susceptibility to tobacco addiction.

Keywords: Smoking, polymorphism, monoamine oxidase, dopamine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Estrutura molecular da Nicotina.....	21
Figura 2 -	Ligação da nicotina ao nAChR e a liberação de dopamina.....	22
Figura 3 -	Degradação da Dopamina pela MAO e COMT.....	25
Figura 4 -	Cromossomo X com a posição relativa ao polimorfismo <i>VNTR MAOA-u</i>	27
Figura 5 -	Tipo de produto de tabaco utilizado entre fumantes atuais e ex-fumantes.....	38
Figura 6 -	Revelação da eletroforese em gel de agarose, mostrando os 5 diferentes genótipos do polimorfismo <i>VNTR MAOA-u</i> encontrados no estudo.....	41
Gráfico 1 -	Distribuição dos trabalhadores quanto ao <i>status</i> tabágico.....	38
Gráfico 2 -	Motivação para iniciação do fumo entre os trabalhadores.....	40
Gráfico 3 -	Frequência alélica do polimorfismo <i>VNTR MAOA-u</i> na população do estudo.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Características da população do estudo.....	36
Tabela 2-	Comparação de média dos parâmetros do hemograma entre fumantes e não fumantes.....	37
Tabela 3 -	Distribuição dos tipos de produto de tabaco consumidos.....	39
Tabela 4 -	Distribuição da população segundo os procedimentos para tentar abandonar o tabagismo.....	40
Tabela 5 -	Distribuição dos alelos do polimorfismo <i>VNTR MAOA-u</i> na população do estudo.....	43
Tabela 6-	Associação entre o polimorfismo <i>VNTR MAOA-u</i> (“alelos curtos” -2R e 3R <i>versus</i> “alelos longos” - 3,5R, 4R e 5R) e o status tabágico ajustada por possíveis fatores de confundimento.....	44
Tabela 7-	Associação entre o polimorfismo <i>VNTR MAOA-u</i> (“alelos curtos+5R” - 2R, 3R e 5R <i>versus</i> “alelos longos” - 3,5R e 4R) e o <i>status</i> tabágico ajustada por possíveis fatores de confundimento.....	44
Tabela 8-	Relação entre características do comportamento tabágico e polimorfismo <i>VNTR MAOA-u</i> (“alelos curtos” - 2R e 3R <i>versus</i> “alelos longos” -3,5R, 4R e 5R).....	45
Tabela 9-	Relação entre características do comportamento tabágico e polimorfismo <i>VNTR MAOA-u</i> (“alelos curtos+5R” - 2R, 3R e 5R <i>versus</i> “alelos longos” - 3,5R e 4R).....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	Álcool desidrogenase
ALDH	Aldeído desidrogenase
cDNA	DNA complementar
CESTEH	Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CID-10	Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças
COMT	Catecol-O-metil transferase
CQCT	Convenção Quadro para o Controle do Tabaco
CYP2A6	Citocromo P450 2A6
DAT	Transportador de dopamina
Dirac	Diretoria de Administração do Campus
dNTPs	Desoxirribonucleotídeos Fosfatados (Do inglês “ <i>Deoxyribonucleotide phosphates</i> ”)
DOPAC	3,4-dihidroxifenilacético
DOPAL	Aldeído 3,4-dihidroxifenilacetaldeído
DOPET	Álcool 3,4-dihidroxifeniletano
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
FAD	Flavina-adenina dinucleotídeo
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
fL	Fentolitros
FTDN	Teste de dependência nicotínica de Fagerström (Do inglês “ <i>Fagerström Test for Nicotine Dependence</i> ”)
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HVA	Ácido homovanílico
IARC	Associação Internacional de Investigação do Câncer (Do inglês “ <i>International Association for Research on Cancer</i> ”)
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MAO	Monoaminoxidase
MAOA	Monoaminoxidase A

MAOB	Monoaminoxidase B
nAChR	Receptores nicotínicos de acetilcolina
ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
pb	Pares de bases nitrogenadas
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase (Do inglês “ <i>Polimerase Chair Reaction</i> ”)
PETab	Pesquisa Especial de Tabagismo
pg	Picogramas
RDW	Distribuição da largura das células vermelhas
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VCM	Volume corpuscular médio
Vigitel	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VNTR	Variação no número de repetições <i>in tandem</i> (Do inglês “ <i>Variable Number of Tandem Repeats</i> ”)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1	TABAGISMO COMO UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA.....	16
2.1.1	Doenças relacionadas ao tabagismo.....	16
2.1.2	Custos relacionados ao tabagismo.....	17
2.1.3	Controle do tabagismo no Brasil.....	17
2.1.4	Terapias de cessação do tabagismo.....	19
2.2	COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO CIGARRO.....	20
2.3	NICOTINA.....	21
2.4	A ENZIMA MONOAMINOXIDASE.....	23
2.4.1	Degradação da dopamina.....	24
2.5	DETERMINANTES GENÉTICOS DO TABAGISMO.....	25
2.6	POLIMORFISMO VNTR NO PROMOTOR DO GENE DA MAOA.....	27
3	JUSTIFICATIVA.....	29
4	OBJETIVO.....	30
4.1	OBJETIVO GERAL.....	30
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
5.1	EQUIPAMENTOS.....	31
5.2	REAGENTES.....	31
5.3	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	31
5.4	COLETA DE DADOS.....	32
5.4.1	Questionário.....	32
5.4.1.1	Características da população do estudo.....	32
5.4.1.2	Variáveis relacionadas ao tabagismo.....	32
5.4.1.2.1	<i>Status tabágico.....</i>	33
5.4.1.2.2	<i>Teste de dependência nicotínica de Fagerström.....</i>	33
5.4.2	Amostras sanguíneas.....	33
5.5	DETERMINAÇÃO DO POLIMORFISMO VNTR MAOA-u.....	34
5.6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	34
5.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	35

6	RESULTADOS	36
6.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	36
6.2	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	37
6.3	CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AO TABAGISMO.....	38
6.4	ANÁLISES RELACIONADAS AO POLIMORFISMO.....	41
7	DISCUSSÃO	46
8	CONCLUSÃO	52
9	REFERÊNCIAS	53
10.1	APÊNDICES	61
10	APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E	
10.1	ESCLARECIDO.....	61
10.2	APENDICE B - QUESTIONÁRIO.....	64

1 INTRODUÇÃO

O tabagismo é um problema de Saúde Pública, reconhecido como uma dependência química e considerado a principal causa de morte evitável no mundo. O fumo aumenta o risco de desenvolvimento de numerosas patologias, incluindo diversos tipos de cânceres (INCA, 2007; WHO, 2013).

Pesquisas mostram que a maioria dos fumantes deseja abandonar o fumo, porém a cessação definitiva do hábito de fumar é um desfecho raro, sendo muito frequente o número de recaídas (BALFOUR; FAGERSTRÖM, 1996; BATRA *et al.*, 2003; BERLIN; ANTHENELLI, 2001; LEWIS; MILLER; LEA, 2007).

Fatores ambientais e genéticos estão envolvidos na dependência tabágica, podendo ser determinantes tanto para a iniciação e a manutenção do hábito, quanto para cessação e recaída (BATRA *et al.*, 2003; HO; TYNDALE, 2007; KREEK; NIELSEN; LAFORGE, 2004; MUNAFÒ *et al.*, 2004).

Dentre cerca de 4000 compostos tóxicos do cigarro (FOWLES; DYBING, 2003; WHO, 2002), a nicotina é identificada como a principal substância responsável pelos efeitos geradores de dependência, que ao se ligar aos receptores nicotínicos de acetilcolina, estimula a liberação de dopamina (ARINAMI; ISHIGURO; ONAIVI, 2000; BALFOUR, 2004; BENOWITZ, 2010; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; NESTLER, 2005; NISHIOKA *et al.*, 2011).

Estudos têm sido desenvolvidos no sentido de identificar os genes envolvidos na susceptibilidade ao tabagismo, e a rota bioquímica da dopamina tem recebido especial atenção devido ao papel deste neurotransmissor nos efeitos de recompensa proporcionados pelo uso da nicotina (ARINAMI; ISHIGURO; ONAIVI, 2000; BARRUECO; ALONSO; GONZÁLEZ-SARMIENTO, 2005).

Os genes mais estudados na via dopaminérgica são os que regulam a concentração de dopamina no Sistema Nervoso Central (SNC). Um deles é o gene que codifica a síntese da enzima monoaminoxidase (MAO) (DUCCI *et al.*, 2006). Esta enzima se apresenta em dois subtipos, MAOA e MAOB. As duas isoformas metabolizam a dopamina, entretanto estima-se que 70% da MAO neuronal seja do tipo A (BERLIN; ANTHENELLI, 2001). Alguns polimorfismos relacionados à MAOA têm sido identificados, dentre eles um polimorfismo funcional na região promotora do gene, que consiste em uma variação no número de repetições *in tandem* (*Variable Number of Tandem Repeats - VNTR*). Os alelos deste polimorfismo diferem no número de cópias de uma sequência repetida de 30 pares de bases, e

são observados os alelos com 1, 2, 3, 3,5, 4 e 5 cópias da repetição. Este polimorfismo é de particular interesse, uma vez que o número de repetições está relacionado à eficiência da transcrição do gene (SABOL; HU; HAMER, 1998; TANG *et al.*, 2009).

Uma vez que a dopamina desempenha um significativo papel na rota da dependência tabágica, polimorfismos em genes relacionados com o neurotransmissor devem ser investigados na busca das bases moleculares associadas à susceptibilidade ao tabagismo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TABAGISMO COMO UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

O tabagismo é uma dependência química e está relacionado ao desenvolvimento de diversas doenças (INCA, 2007), e o cigarro é a forma mais comum de consumo de tabaco (CUNHA *et al.*, 2007; MITROUSKA; BOULOUKAKI; SIAFAKAS, 2007). Tem sido estimado que existam um bilhão de fumantes no mundo e 80% deles residem em países de baixa e média renda (WHO, 2011) e que aproximadamente 5 milhões de mortes por ano no mundo, sendo 200 mil no Brasil, estão relacionadas com o tabagismo (INCA, 2007; WHO, 2013).

De acordo com a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), o tabagismo, que é o consumo de produtos que contenham tabaco, está incluído no grupo dos transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substância psicoativa. Também é visto como uma doença crônica, cujo tratamento deve fazer parte das rotinas do Sistema Único de Saúde (SUS) (INCA, 2007).

2.1.1 Doenças relacionadas ao tabagismo

As consequências negativas do tabagismo para a saúde são conhecidas desde 1950, e a partir de então muitas investigações têm sido conduzidas a fim de verificar a extensão e gravidade dos riscos associados. O tabagismo é fator causal de quase 50 diferentes doenças incapacitantes e fatais (MONTEIRO *et al.*, 2007).

Evidências científicas comprovam que o fumo de tabaco aumenta o risco de desenvolvimento de diversos tipos de cânceres como de cavidade oral, laringe, faringe, esôfago (POLESEL *et al.*, 2008), brônquios (DOLL; PETO, 1978), pâncreas (GANDINI *et al.*, 2008), estômago (SJÖDAHL *et al.*, 2007), fígado (KUPER *et al.*, 2000), rins (MCLAUGHLIN *et al.*, 1995) e bexiga (BJERREGAARD *et al.*, 2006). Além disso, dados apontam que 30% de mortes por câncer e 90% dos casos de câncer de pulmão ocorrem em fumantes (IARC, 2004). Adicionalmente, há um maior risco de ocorrência de doenças crônicas, como cardiovascular (BAZZANO, 2003), periodontal (SHAM *et al.*, 2003), doenças do sistema reprodutor feminino (JICK; PORTER, 1977), doença pulmonar obstrutiva crônica e respiratória (DOLL *et al.*, 1994). O cigarro é responsável por 45% das mortes por infarto do

miocárdio, 85% das mortes por doença pulmonar obstrutiva crônica e 25% das mortes por doença cérebro-vascular (INCA, 2007; WHO, 2008).

Estudos também mostram que o fumo passivo é a terceira maior causa de morte evitável no mundo (INCA, 2007; JAMROZIK, 2005) e aumenta o risco de patologias em crianças como doença do sistema respiratório (KRIZ; BOBAK; KRIZ, 2000), Síndrome da Morte Súbita Infantil (ANDERSON; JOHNSON; BATAL, 2005). Em adultos está relacionado com doenças como coronariana (OTSUKA *et al.*, 2001), câncer de pulmão (TAYLOR; NAJAFI; DOBSON, 2007) e outras doenças respiratórias (VINEIS *et al.*, 2005).

2.1.2 Custos relacionados ao tabagismo

As doenças relacionadas ao tabagismo provocam incapacitação e perda de produtividade laboral, podendo retirar muitas pessoas do mercado de trabalho, o que significa um problema para a economia e para vida pessoal do indivíduo. Também é necessário ressaltar que além de um problema de saúde, o consumo de tabaco representa um alto gasto financeiro para as famílias. E ainda, no Brasil e no mundo, o tabagismo se concentra em populações de menor escolaridade e renda (INCA, 2007).

Os custos com assistência médica e com perda de produtividade devido a morbidades e a mortes prematuras por conta do tabagismo significam uma carga econômica relevante para a sociedade (INCA, 2007; PINTO; UGÁ, 2010). Pinto e colaboradores (2010), ao analisarem dados de 2005, concluíram que 6,9% dos custos do SUS com internações por câncer, doenças do aparelho circulatório e doenças do aparelho respiratório, em homens acima de 35 anos foram atribuíveis ao tabagismo. Este estudo mostrou que os custos totais de internações e procedimentos de quimioterapia, considerando esses três grupos de enfermidades, significaram para o SUS um montante de R\$ 338.692.516,02 ou 27,6% de todos os custos do SUS, comparando com indivíduos com 35 anos ou mais para os mesmos três grupos de enfermidades.

2.1.3 Controle de Tabagismo no Brasil

O Ministério da Saúde por meio de parcerias com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, outros setores do Ministério da Saúde e

a sociedade promovem desde 1989 ações para o controle do tabagismo (CAVALCANTE, 2005; INCA, 2007).

Em maio de 1996, a Assembleia Mundial da Saúde elaborou o primeiro Tratado Internacional de Saúde Pública, a Convenção Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT) da Organização Mundial da Saúde (OMS). Este tratado foi negociado de 1999 a 2003 por 192 países e entrou em vigor em 2005 com a adesão ao Tratado por 40 países, incluindo o Brasil (CAVALCANTE, 2005; CQCT, 2003; INCA, 2007).

Para responder a globalização da epidemia do tabagismo, a Convenção tem como seu principal objetivo:

Proteger as gerações presentes e futuras das devastadoras consequências sanitárias, sociais, ambientais e econômicas geradas pelo consumo e pela exposição à fumaça do tabaco, proporcionando uma referência para as medidas de controle do tabaco, a serem implementadas pelas Partes nos níveis nacional, regional e internacional, a fim de reduzir de maneira contínua e substancial a prevalência do consumo e a exposição à fumaça do tabaco. (CQCT, 2003).

Entre as principais medidas da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco estão: proteger a população contra a exposição à fumaça do tabaco em ambientes fechados; regulamentar os conteúdos e emissões dos produtos; desenvolver programas de educação e conscientização sobre os malefícios do tabagismo; proibir a publicidade, promoção e patrocínio dos produtos de tabaco; implementar programas de tratamento da dependência da nicotina; promover medidas de preços e impostos eficientes para redução do consumo e eliminar o contrabando; restringir o acesso dos produtos para os jovens; e proteger o meio ambiente e a saúde do trabalhador dos riscos causados pelas atividades de produção de tabaco (CQCT, 2003).

No Brasil, a prevalência de fumantes vem diminuindo, como mostram as pesquisas realizadas pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), em 26 estados brasileiros e Distrito Federal, que mostrou que de 2006 a 2014, a prevalência de consumo de cigarros diminuiu de 16,2% para 10,8% em maiores de 18 anos (VIGITEL, 2006; 2014).

As pesquisas também mostram que a prevalência de fumantes é maior no sexo masculino. Em 2006, era de 20,3% no sexo masculino e 18,8% no sexo feminino e, em 2014, 12,8% no sexo masculino e 9,0% no sexo feminino. Entre os homens a frequência de fumantes é menor antes dos 25 e depois dos 65 anos de idade (VIGITEL, 2006; 2014).

A pesquisa Vigitel de 2014 apontou que existe maior concentração do tabagismo em populações de menor escolaridade, apresentando-se maior entre homens e mulheres com até oito anos de estudo (16,4% e 12,1% respectivamente), excedendo cerca de duas vezes a frequência observada entre indivíduos com 12 ou mais anos de estudo (7,6% no sexo masculino e 6,1% no sexo feminino).

Além disso, a frequência de ex-fumantes, entre as 27 cidades estudadas, foi de 21,2% e mostrou-se maior no sexo masculino (25,6%) do que no feminino (17,5%).

2.1.4 Terapias de cessação do tabagismo

Diante do risco para saúde causado pelo tabagismo e todos os fatores relacionados com a Saúde Pública, é importante a aplicação, manutenção e intensificação de estratégias para a cessação do hábito de fumar, assim como o avanço de pesquisas para a eficiência das intervenções.

A cessação do hábito gera diversos benefícios para o indivíduo, como indica a pesquisa de Karnath (2002), a qual mostrou que o risco de desenvolver doença arterial coronariana pode ser reduzido pela metade após um ano de cessação do tabagismo, e depois de 2 anos, o risco é o mesmo ao de pessoas que nunca fumaram. Além disso, mostrou que a mortalidade em homens que deixavam de fumar, diminuía para quase o mesmo nível de indivíduos que nunca fumaram, após 5 anos ou mais de abstinência do tabagismo. E apesar do risco de câncer de pulmão em indivíduos que deixaram de fumar ser sempre maior que o risco para os que nunca fumaram, o mesmo diminui progressivamente com o número de anos de abstinência.

As intervenções para cessação do tabagismo incluem os tratamentos farmacológicos e o aconselhamento e apoio comportamental (KARNATH, 2002; MITROUSKA; BOULOUKAKI; SIAFAKAS, 2007), por meio de métodos diretos e indiretos (ROSEMBERG; INCA, 2007). Os métodos diretos incluem procedimentos clínicos como avaliação do grau de dependência da nicotina, psicoterapia, esclarecimentos, aplicação de medicamentos e acompanhamento. Os indiretos incluem ações antitabágicas como campanhas educativas, proibição de fumo em locais públicos e elevação dos impostos sobre os preços dos cigarros (ROSEMBERG; INCA, 2007).

As intervenções farmacológicas com o objetivo de cessação do hábito de fumar mais comuns são as que envolvem diferentes formas de reposição da nicotina ou o uso de

antidepressivos. Os antidepressivos mais comumente utilizados são bupropina, nortriptilina, clordina, entre outros. A intervenção por reposição de nicotina envolve diferentes formas de substituição da nicotina, as quais estão disponíveis na forma de goma, sistema transdérmico, pulverizador nasal ou inalador (KARNATH, 2002; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; MITROUSKA; BOULOUKAKI; SIAFAKAS, 2007).

A maior parte dos fumantes expressa o desejo de parar de fumar, porém poucos deles alcançam sucesso em suas tentativas e o número de recaídas é frequente (BALFOUR; FAGERSTRÖM, 1996; BERLIN; ANTHENELLI, 2001; KARNATH, 2002; LEWIS; MILLER; LEA, 2007). Na União Européia, cerca de 55% dos fumantes afirmam que desejam parar de fumar, porém menos da metade têm sucesso antes da idade de 60 anos (WHO, 1997). Estudos mostram que existe uma grande contribuição genética envolvida na adição do tabagismo (ARINAMI; ISHIGURO; ONAIVI, 2000; BATRA *et al.*, 2003; HO; TYNDALE, 2007; MITROUSKA; BOULOUKAKI; SIAFAKAS, 2007; MUNAFÒ *et al.*, 2004; TRUE *et al.*, 1997). Estas devem ser amplamente identificadas e compreendidas, a fim de otimizar tratamentos atuais e fornecer novos alvos para o desenvolvimento de mais estratégias de cessação. Diante da magnitude do tabagismo como um grave problema de Saúde Pública, é importante a condução de programas de controle e cessação, que levem em conta os fatores determinantes de vulnerabilidade envolvidos, tanto genéticos quanto ambientais.

2.2 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO CIGARRO

Existem cerca de 4000 compostos tóxicos no cigarro, dos quais mais de 50 são comprovadamente cancerígenos. Algumas das substâncias encontradas no cigarro são benzeno, polônio 210, cianeto de hidrogênio, formaldeído, xileno e diclorodifeniltricloroetano, fósforo P4 e P6, monóxido de carbono, tolueno, cetona, butano, acetileno, cloreto de vinila, fenol, metanol, propilenoglicerol, nicotina e metais como arsênio, cádmio e chumbo (FOWLES; DYBING, 2003; WHO, 2002). Dentre esses compostos, a nicotina é identificada como a principal substância responsável pelos efeitos geradores de dependência (ARINAMI; ISHIGURO; ONAIVI, 2000; BALFOUR; FAGERSTRÖM, 1996; BALFOUR, 2004; BERLIN; ANTHENELLI, 2001; KARNATH, 2002).

2.3 NICOTINA

A nicotina é um alcalóide de amina terciária, consistindo em uma piridina e uma pirrolidina (Figura 1), que entra no organismo quase que exclusivamente pela via inalatória a partir da queima do tabaco (BENOWITZ; HUKKANEN; JACOB, 2009; LEWIS; MILLER; LEA, 2007). A maior parte do consumo de tabaco, mais que 98%, ocorre através do cigarro (CUNHA *et al.*, 2007; MITROUSKA; BOULOUKAKI; SIAFAKAS, 2007).

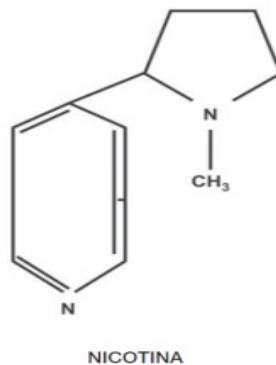


Figura 1. Estrutura molecular da nicotina.

(Fonte: adaptado de ROSEMBERG; INCA, 2007)

A nicotina é inalada e ao chegar aos alvéolos pulmonares, passa para a corrente sanguínea alcançando concentrações plasmáticas de aproximadamente 20-40 ng/mL. Em aproximadamente 10 segundos chega ao cérebro, após ter atravessado a barreira hematoencefálica e rapidamente induz a efeitos neurológicos (LEWIS; MILLER; LEA, 2007; MITROUSKA; BOULOUKAKI; SIAFAKAS, 2007). A nicotina é metabolizada primariamente pela citocromo P450 2A6 (CYP2A6) à cotinina, seu principal metabólito. A CYP2A6 é uma enzima hepática que responde por aproximadamente 80% desta metabolização (ARINAMI; ISHIGURO; ONAIVI, 2000; DI *et al.*, 2009; PILIGUIAN *et al.*, 2014).

A concentração cerebral de diversas catecolaminas como serotonina, dopamina e noradrenalina, é alterada pela nicotina, o que desencadeia algumas respostas fisiológicas, como por exemplo, o aumento agudo da frequência cardíaca e pressão arterial, vasoconstrição de artérias coronárias e vasodilatação em músculo esquelético. Porém, existe uma adaptação a estes efeitos em exposições crônicas (LEWIS; MILLER; LEA, 2007; MITROUSKA; BOULOUKAKI; SIAFAKAS, 2007).

A nicotina se liga e estimula os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) que são amplamente distribuídos no cérebro, agindo de forma agonista. Estes são receptores pentaméricos que se ligam a acetilcolina e desempenham um papel neuromodulador no sistema nervoso central (Figura 2). São compostos por cinco subunidades, duas subunidades α e três subunidades β , que se dispõem formando um poro. Através da subunidade α ocorre a ligação e então, uma mudança conformacional, que abre o canal catiônico, e o subsequente influxo de Na^+ , K^+ , e Ca^{2+} , o que leva a liberação de neurotransmissores (Figura 2) (BENOWITZ, 2010; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; WONNACOTT; SIDHPURA; BALFOUR, 2005).

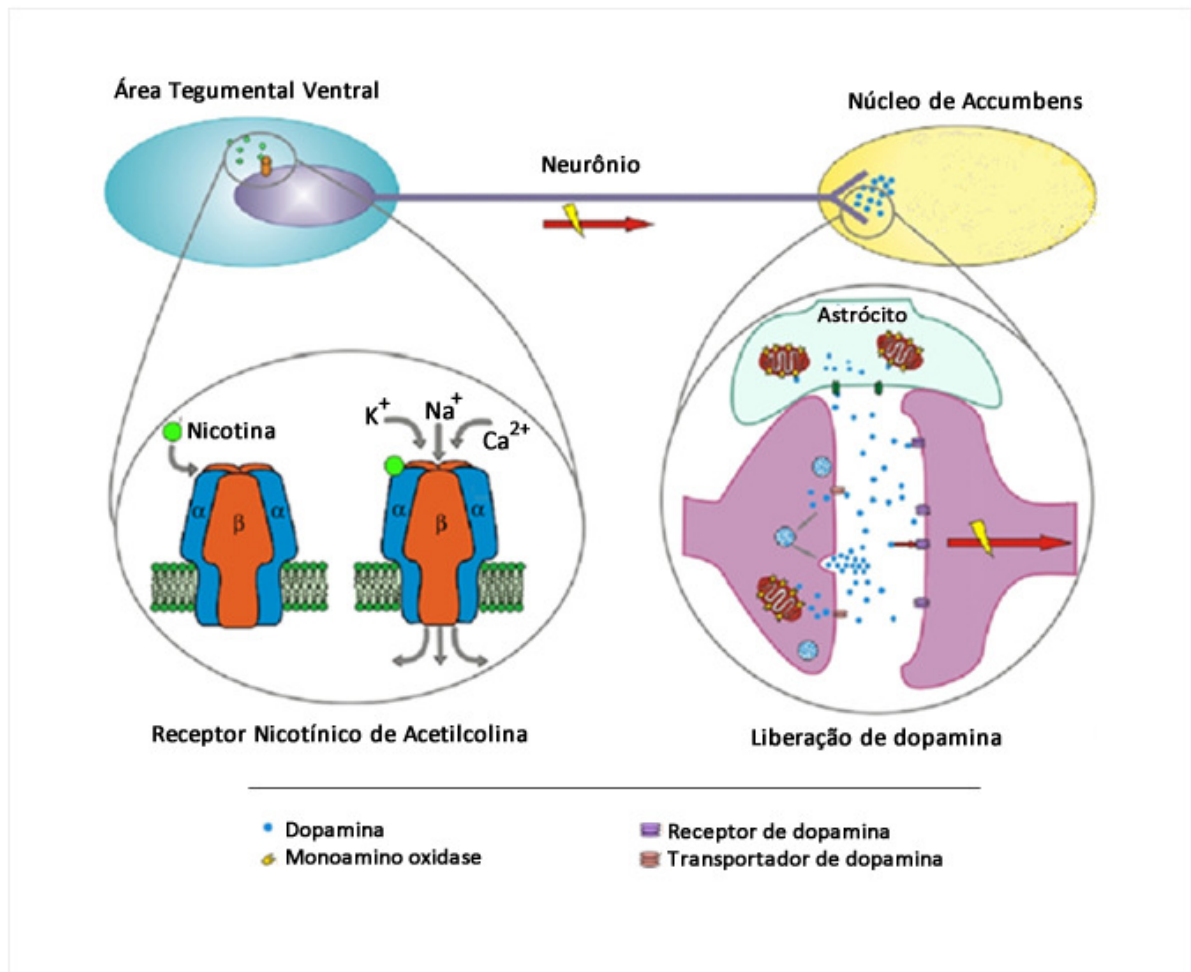


Figura 2. Ligação da nicotina ao nAChR e a liberação de dopamina.

(Fonte: adaptado de Lewis e colaboradores, 2007). A nicotina se liga aos nAChR, causando uma alteração conformacional e abertura do canal catiônico. Íons de sódio, potássio e cálcio fluem no neurônio, causando despolarização e disparo neuronal. Dopamina, liberada na sinapse, transmite o sinal pós-sináptico, antes da recaptção pelo transportador de dopamina e empacotamento em vesículas de armazenamento. MAO atua para degradar a dopamina nos neurônios ou astrócitos que cercam a sinapse.

Os receptores nicotínicos de acetilcolina são encontrados em membranas de células de vários neurônios, como os dopaminérgicos, na área mesolímbica do cérebro, que é envolvida nos mecanismos de recompensa. O sistema dopaminérgico mesolímbico tem como principais componentes a área tegumental ventral, do mesencéfalo (sítio de corpos celulares de neurônios dopaminérgicos), e seus alvos na parte frontal do cérebro límbico, especialmente o núcleo accumbens. Outras regiões estão também envolvidas como o córtex frontal, a amígdala e o tubérculo olfativo (CUNHA *et al.*, 2007; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; NESTLER, 2005).

A nicotina estimula os receptores nAChRs pré-sinápticos nos neurônios dopaminérgicos na área tegumental ventral, que se projetam para o núcleo accumbens. A ativação destes neurônios libera e aumenta a concentração de dopamina no núcleo accumbens (Figura 2), o que tem sido associado com a adição de muitas drogas de abuso incluindo o tabaco (BALFOUR, 2004; BENOWITZ, 2010; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; NESTLER, 2005; NISHIOKA *et al.*, 2011; WONNACOTT; SIDHPURA; BALFOUR, 2005).

Embora a nicotina provoque alterações nas concentrações de vários neurotransmissores no cérebro, o sistema dopaminérgico é o mais estudado por ter um importante papel nos comportamentos aditivos (BENOWITZ, 2010; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; NESTLER, 2005). Uma vez no cérebro, a nicotina provoca a sensação de prazer e recompensa, o que reforça o comportamento de auto-administração (BENOWITZ, 2010; LEWIS; MILLER; LEA, 2007).

2.4. A ENZIMA MONOAMINOXIDASE

A monoaminoxidase (MAO) trata-se de uma flavoenzima que se localiza na membrana mitocondrial externa, encontrada no cérebro e órgãos periféricos de humanos. A MAO catalisa a desaminação oxidativa de aminas biogênicas, como diversos neurotransmissores no sistema nervoso central, possuindo um importante papel na regulação e concentração de neurotransmissores, como norepinefrina, dopamina, serotonina e outros neurotransmissores catecolaminérgicos (BERLIN; ANTHENELLI, 2001; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; NISHIOKA *et al.*, 2011).

São conhecidos dois tipos de monoaminoxidase em mamíferos, a monoaminoxidase A (MAOA) e a monoaminoxidase B (MAOB), que são altamente conservadas como mostram os estudos de Bach e colaboradores (1988) e Abell e colaboradores (2001), que verificaram, por meio de DNA complementar (cDNA), que 70% da sequência de aminoácidos eram

idênticas. Além disso, MAOA e MAOB possuem subunidades protéicas semelhantes, com peso molecular de aproximadamente 59 e 58 kilodaltons, respectivamente. A ligação do cofator flavina-adenina dinucleotídeo (FAD) é essencial para a função enzimática (BACH *et al.*, 1988; DORSZEWSKA *et al.*, 2013; LEWIS; MILLER; LEA, 2007).

A distribuição da MAOA e MAOB é espécie dependente. Em humanos, o conhecimento da distribuição mais específica das duas isoformas revela que a MAOA é encontrada em concentração mais elevada em locais como intestino, placenta, pulmões e fígado, o que corresponde à função de desintoxicação ontogenética da enzima, enquanto os maiores níveis de MAOB são encontrados em células da glia e nas plaquetas (LEWIS; MILLER; LEA, 2007; RENDU *et al.*, 2011).

As duas isoformas estão envolvidas no metabolismo de neurotransmissores, mas apresentam diferenças principalmente quanto à preferência pelo substrato (BACH *et al.*, 1988; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; RENDU *et al.*, 2011). A MAOA desamina preferencialmente norepinefrina e serotonina; a MAOB, por sua vez, catalisa preferencialmente feniletilamina e benzilamina. A dopamina, que está fortemente relacionada ao tabagismo, é metabolizada por ambas isoformas de MAO (BACH *et al.*, 1988; BERLIN; ANTHENELLI, 2001; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; RENDU *et al.*, 2011). Entretanto, a MAOA se concentra nas áreas do sistema mensolímbico, que é envolvido com mecanismo de adição de drogas como tabaco (LEWIS; MILLER; LEA, 2007). E, além disso, estima-se que 70% da MAO neuronal é do tipo A (BERLIN; ANTHENELLI, 2001).

2.4.1 A degradação da dopamina

A dopamina liberada na fenda sináptica após a estimulação dos nAChRs pela nicotina é recaptada pela célula pré-sináptica através do Transportador de Dopamina (DAT). A dopamina recaptada pode então ser reciclada e armazenada em vesículas e utilizada em futuras neurotransmissões ou pode ser degradada pelas enzimas monoaminoxidase (MAO) e catecol-O-metil transferase (COMT)(MEISER; WEINDL; HILLER, 2013; MUÑOZ *et al.*, 2012).

A MAO catalisa a desaminação oxidativa do grupo amino da dopamina produzindo o aldeído 3,4-dihidroxiifenilacetaldeído (DOPAL). Este aldeído pode ser reduzido a álcool 3,4-dihidroxiifeniletanol (DOPET) pela ação da enzima álcool desidrogenase (ADH) ou pode ser oxidado a ácido carboxílico 3,4-dihidroxiifenilacético (DOPAC) pela enzima aldeído

desidrogenase (ALDH). O ácido carboxílico 3,4-dihidroxi-fenilacético (DOPAC) pode ser convertido em ácido homovanílico (HVA) catalisada pela COMT (MEISER; WEINDL; HILLER, 2013; MUÑOZ *et al.*, 2012) (Figura 3).

A dopamina também pode ser metilada pela COMT, produzindo 3-metoxitiramina, e convertida em 3-metoxi-4-hidroxi-fenilacetaldeído pela MAO. A aldeído desidrogenase (ALDH) então catalisa a conversão de 3-metoxi-4-hidroxi-fenilacetaldeído em ácido homovanílico (HVA).

Devido a função da MAO na degradação da dopamina, estudos buscam verificar a influência da enzima na dependência tabágica como pesquisas que contemplam polimorfismos associados ao gene que codifica a enzima MAO (ITO *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2006; TANG *et al.*, 2009; TOCHIGI *et al.*, 2007; WIESBECK *et al.*, 2006).

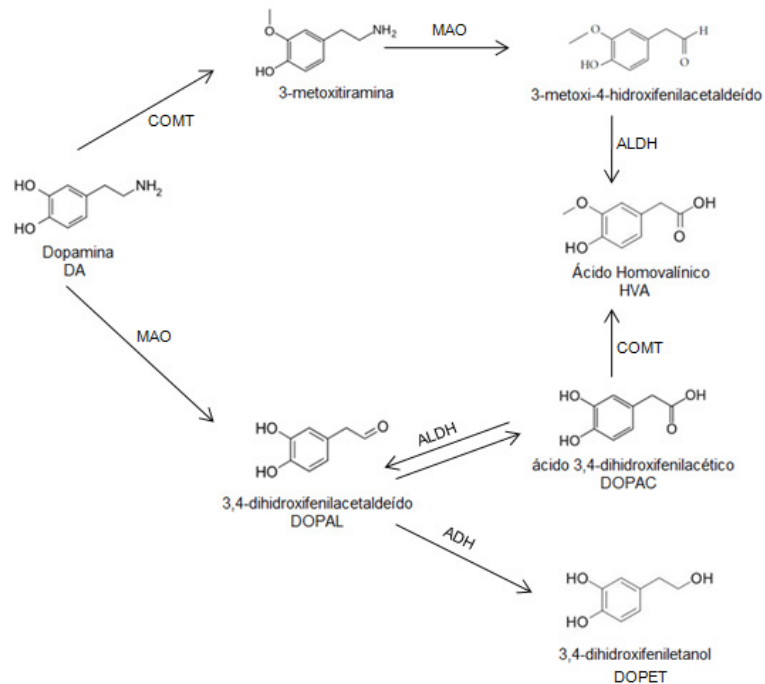


Figura 3. Degradação da Dopamina pela MAO e COMT (Fonte: adaptado de MUÑOZ *et al.*, 2012).

2.5. DETERMINANTES GENÉTICOS DO TABAGISMO

O estudo do tabagismo é complexo e multifatorial, onde devem ser considerados fatores de natureza genética e ambiental. Os fatores ambientais envolvem hábitos pessoais, condicionamentos psicossociais e outros estímulos. Esses estímulos podem ser provenientes da publicidade, da facilidade de aquisição da droga pelos baixos preços dos cigarros e aceitação social (KIRCHENCHTEJN, 2004), exemplo dos pais e de líderes fumantes (JIN *et*

al., 2006), tendência pessoal a outras adições como ao álcool, e depressão (CASTRO *et al.*, 2008; KIRCHENCHTEJN; CHATKIN, 2004).

Apesar dos fatores ambientais exercerem influência sobre o comportamento do tabagismo, a base genética tem um papel substancial na susceptibilidade individual, tanto para iniciação e a manutenção do hábito, quanto para cessação e recaída (BATRA *et al.*, 2003; HO; TYNDALE, 2007; KREEK; NIELSEN; LAFORGE, 2004; MUNAFÒ *et al.*, 2004; TRUE *et al.*, 1997).

Estudos com gêmeos relatam que existem fortes evidências do componente genético no tabagismo, onde as taxas de concordância para persistência e sucesso de cessação são mais altas em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos (BATRA *et al.*, 2003; MUNAFÒ *et al.*, 2004; SULLIVAN; KENDLER, 1999). Uma pesquisa com 2204 gêmeos monozigóticos e 1793 dizigóticos do Vietnã mostrou que os fatores genéticos são responsáveis por 50% da variância no risco para iniciação do fumo e 70% do risco da persistência do ato de fumar (TRUE *et al.*, 1997).

Diversos estudos têm sido realizados no sentido de investigar genes que possam estar envolvidos com o tabagismo. As pesquisas se concentram principalmente nos genes envolvidos com o metabolismo da nicotina, como por exemplo o da CYP2A6, e com fluxo de neurotransmissores no sistema de recompensa no cérebro (ARINAMI; ISHIGURO; ONAIVI, 2000; HO; TYNDALE, 2007; MUNAFÒ *et al.*, 2004).

Os genes cujas enzimas atuam no fluxo de neurotransmissores mais estudados em relação ao tabagismo são os envolvidos no sistema dopaminérgico, pelo papel da dopamina nas propriedades de prazer e recompensa proporcionados pela nicotina (HO; TYNDALE, 2007; MUNAFÒ *et al.*, 2004). Dentre eles estão os relacionados aos receptores, como *DRD2*; ao transporte de dopamina, como *SLC6A3*; à síntese de neurotransmissores, como *HUMTH01-VNTR*; e ao metabolismo, como por exemplo, os polimorfismos nos genes *COMT* e *MAO* (ARINAMI; ISHIGURO; ONAIVI, 2000; BERLIN; ANTHENELLI, 2001; DE RUYCK *et al.*, 2010; ITO *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2006; LERMAN *et al.*, 1999; MUNAFÒ *et al.*, 2011; NEDIC *et al.*, 2010; SURIYAPROM; TUNGTRONGCHITR; HARNROONGROJ, 2013; WIESBECK *et al.*, 2006).

A enzima monoaminoxidase está relacionada a metabolização de neurotransmissores. As diferenças individuais na expressão e atividade da MAO podem contribuir para a susceptibilidade genética ao tabagismo. Polimorfismos dos genes *MAOA* e *MAOB* identificados em humanos possuem significância funcional (ARINAMI; ISHIGURO;

ONAIVI, 2000; BERLIN; ANTHENELLI, 2001; ITO *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2006; WIESBECK *et al.*, 2006).

2.6 POLIMORFISMO VNTR NO PROMOTOR DO GENE MAOA

O gene que codifica a MAOA se localiza no cromossomo X, no lócus Xp11.3 (NCBI-gene, ID 4128) e possui 15 *exons* em sua estrutura (GRIMSBY *et al.*, 1991). Este gene tem sido associado a desordens psíquicas (DECKERT *et al.*, 1999), depressão (BRUMMETT *et al.*, 2007), déficit de atenção (MANOR *et al.*, 2002), impulsividade (PASSAMONTI *et al.*, 2006), alcoolismo (SCHMIDT *et al.*, 2000), hiperatividade (XU *et al.*, 2007).

Como o gene MAOA está no cromossomo X, a maior parte dos estudos se concentra na população masculina, já que nas mulheres, a inativação de um dos dois cromossomos X resulta num mosaico de fenótipos nas células do corpo (DUCCI *et al.*, 2006; ECCLES *et al.*, 2012).

O polimorfismo do tipo “Repetição em Série de Número Variado de Bases” (*Variable Number of Tandem Repeat - VNTR*), situado na região promotora do gene, é denominado *VNTR MAOA-u* e consiste da variação de repetição de uma sequência de 30 pares de bases nitrogenadas (pb) ((ACCGGC)(ACCGGC)(ACCAGT)(ACCCGC)(ACCAGT)), localizada cerca de 1.200 pb *Upstream* do gene (ECCLES *et al.*, 2012; NCBI-gene, ID 4128; SABOL; HU; HAMER, 1998) (Figura 4).

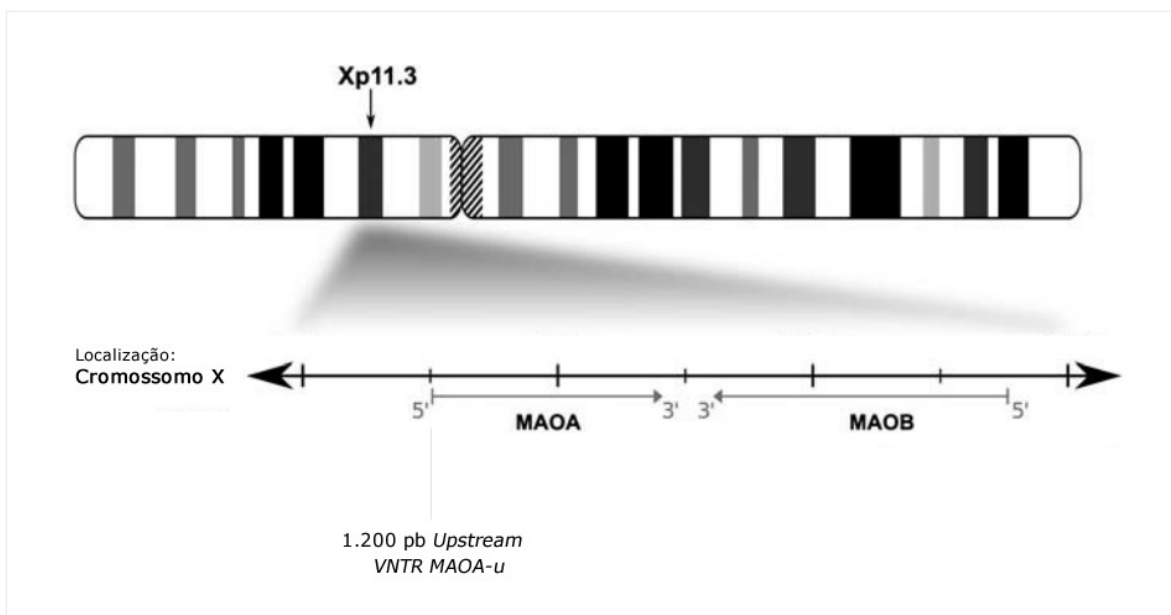


Figura 4. Cromossomo X com a posição relativa ao polimorfismo *VNTR MAOA-u*. (Fonte: adaptado de Eccle e colaboradores, 2012).

Têm sido encontrados portadores de alelos do polimorfismo *VNTR MAOA-u* com 1, 2, 3, 3,5, 4 e 5 repetições da sequência de 30pb (CONTINI *et al.*, 2006; COURTS; GRABMÜLLER; MADEA, 2013; DECKERT *et al.*, 1999; ITO *et al.*, 2003; LEWIS; MILLER; LEA, 2007; NISHIMURA *et al.*, 2005; NISHIOKA *et al.*, 2011; SABOL; HU; HAMER, 1998; WIESBECK *et al.*, 2006). A frequência dos alelos difere entre grupos étnicos, e por meio de algumas pesquisas é possível notar uma variabilidade de 0 a 0,1% para 1 repetição, 0 a 3,6% para 2 repetições, 25 a 61% para 3 repetições, 0 a 2,3% para 3,5 repetições, 36 a 72% para 4 repetições e 0 a 4% para 5 repetições. Entretanto os alelos com 3 e 4 repetições são os mais frequentes e constituem mais de 90% do total de alelos observados (CONTINI *et al.*, 2006; DECKERT *et al.*, 1999; ITO *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2006; NISHIMURA *et al.*, 2005; SABOL; HU; HAMER, 1998; WIESBECK *et al.*, 2006).

Este polimorfismo tem sido estudado por afetar a transcrição do gene *MAOA*. Pesquisas mostram que os alelos com 3,5 e 4 repetições são transcritos mais eficientemente que o alelo com 3 repetições, entretanto, não existe consenso quanto ao alelo com 5 repetições (DECKERT *et al.*, 1999; SABOL; HU; HAMER, 1998). Quanto ao alelo de 2 repetições, existe uma concordância na literatura, onde este é agrupado juntamente com o alelo de 3 repetições (DECKERT *et al.*, 1999; FRAZZETTO *et al.*, 2007; TOCHIGI *et al.*, 2007; XU *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2015).

Estudos têm investigado a associação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o tabagismo. Em teoria, alelos com maior eficiência de transcrição estão relacionados a maior susceptibilidade à dependência tabágica. A plausibilidade biológica disto está no fato de que indivíduos que apresentam maior atividade da enzima que degrada a dopamina precisariam consumir mais cigarros para manter o nível do neurotransmissor. Porém este mecanismo não está completamente elucidado (ITO *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2006; TANG *et al.*, 2009; TOCHIGI *et al.*, 2007; WIESBECK *et al.*, 2006; YANG *et al.*, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

O estudo do tabagismo é complexo e multifatorial, em que devem ser considerados fatores de natureza genética e ambiental. Uma análise destes fatores pode ajudar a entender por que pessoas expostas ao cigarro tornam-se ou não aditas a ele, ou seja, desenvolvem ou não o vício.

Uma abordagem toxicogenética do assunto pode tornar o estudo do tabagismo mais amplo e abrangente, uma vez que leva em consideração as questões concernentes às diferenças interindividuais, contribuindo para proposição de intervenções mais eficazes. E o conhecimento mais aprofundado sobre as bases moleculares da adição ao tabaco poderia levar a estratégias mais efetivas de prevenção e de auxílio a quem deseja parar de fumar, contribuindo para melhoria das terapias vigentes e para o desenvolvimento de novos tratamentos.

Diante das pesquisas realizadas até o momento e considerando que a enzima MAOA possui um importante papel no metabolismo da dopamina, neurotransmissor associado a mecanismos cerebrais de recompensa, reforço e dependência de muitas substâncias, o polimorfismo *VNTR* na região promotora do gene *MAOA*, que influencia a eficiência de transcrição do gene, pode ser um polimorfismo potencial no estudo do comportamento da adição do tabaco.

Assim, a determinação do polimorfismo *VNTR MAOA-u* poderá contribuir para a identificação dos indivíduos portadores de genótipos associados à maior susceptibilidade e risco à dependência ao tabaco. Além de promover maior elucidação dos mecanismos moleculares da exposição do organismo ao tabaco.

Quanto ao desenvolvimento científico e tecnológico, um estudo que envolve técnicas de biologia molecular, servirá para a consolidação de novas estratégias de avaliação de risco, garantindo a implementação de metodologias mais sensíveis e preditivas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a relação entre o polimorfismo *VNTR* do promotor do gene *MAOA* e o tabagismo em trabalhadores da Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (RJ).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o polimorfismo *VNTR MAOA-u* em uma amostra populacional de trabalhadores da Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (RJ);
- Investigar uma possível associação entre o polimorfismo estudado e o tabagismo, especificamente o *status* tabágico na população de estudo;
- Investigar uma possível relação entre o polimorfismo estudado com aspectos do comportamento tabágico: a idade de iniciação e término do hábito, a quantidade de cigarros consumidos, o grau de dependência e o número de recaídas.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 EQUIPAMENTOS

- Cabine de segurança biológica de fluxo laminar de ar (Heraeus HS12 Classe IIB3)
- Centrifuga (Eppendorf 5415R)
- Fluorímetro (Qubit® 2.0 Fluorometer).
- Termociclador (*Eppendorf Mastercycler® 5333*)
- Fotodocumentador (MiniBis DNR BiImaging Systems; Transiluminador: 3UV Transilluminator LM-20E).

5.2 REAGENTES

- Proteinase k (Roche)
- Taq DNA polimerase (Thermo Scientific)
- Primer (Invitrogen)
- Desoxirribonucleotídeos Fosfatados - Dntp (Invitrogen)
- Padrão molecular de 25 pares de base (Invitrogen)
- Brometo de etídeo (GE Healthcare)

5.3 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Este estudo foi do tipo observacional com o delineamento transversal. Em uma amostra de conveniência, a população do estudo foi composta por 121 trabalhadores do sexo masculino, com idade igual ou superior a 18 anos. Estes são trabalhadores da Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (RJ), envolvidos com atividades de jardinagem, limpeza, execução de obras, manutenção de civil e equipamentos, segurança e atividades administrativas.

5.4 COLETA DE DADOS

Foram realizadas visitas agendadas à unidade da Dirac para aplicação de questionário em forma de entrevista e coleta sanguínea dos participantes da pesquisa, mediante ao esclarecimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

5.4.1 Questionário

O questionário foi do tipo semi-estruturado e construído pela equipe de pesquisa. Foram aplicados na forma de entrevista individual, por um dos membros da equipe de pesquisa, para obtenção de informações pertinentes ao estudo. As perguntas tinham o objetivo de coletar informações referentes a características da população e do tabagismo (Apêndice B):

5.4.1.1 Características da população do estudo

- Idade;
- Escolaridade;
- Função no trabalho (jardinagem; limpeza; controle de pragas e vetores; execução de obras; manutenção de civil e equipamentos; segurança; administrativa);
- Renda familiar;
- Cor;
- Estado marital;
- Consumo de álcool;
- Doença psiquiátrica.

5.4.1.2 Variáveis relacionadas ao tabagismo

- *Status* tabágico (nunca fumante, ex-fumante e fumante atual);
- Tipo de produto de tabaco utilizado;
- Motivação para o início do hábito;
- Procedimentos utilizados para o abandono do tabagismo;
- Idade de início do fumo;
- Idade que parou de fumar;
- Tempo de uso do tabaco;

- Quantidade de cigarros fumados por dia;
- Teste de dependência nicotínica de Fagerström (FTDN).
- Número de recaídas.

5.4.1.2.1 *Status tabágico*

Os indivíduos foram classificados quanto ao *status* tabágico em três categorias: nunca fumante (indivíduos que nunca fumaram ou fumaram menos de 100 cigarros durante toda a vida); ex-fumante (indivíduos que já fumaram pelo menos 100 cigarros durante toda a vida, mas pararam de fumar a pelo menos 1 ano); fumante atual (indivíduos que já fumaram 100 ou mais cigarros durante a vida e fumam atualmente ou pararam de fumar a menos de 1 ano) (HEY; PERERA, 2005; ITO *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2006).

5.4.1.2.2 *Teste de dependência nicotínica de Fagerström (FTDN)*

Os indivíduos classificados como fumantes atuais responderam ao Teste de dependência nicotínica de Fagerström (FTDN) adaptado para o português, que foi incorporado ao questionário construído para esta pesquisa. O Teste de Fagerström avalia o grau de dependência à nicotina e trata-se de um questionário constituído por seis perguntas com alternativas para resposta. Cada alternativa corresponde a uma pontuação. Ao final é somada a pontuação, que varia de 0 a 10, e uma tabela indica o grau de dependência nicotínica. Esta varia de muito baixo (menor pontuação) a muito alto (maior pontuação) (CARMO & PUEYO, 2002).

5.4.2 **Amostras sanguíneas**

Na mesma ocasião das entrevistas, foram coletados 5mL de amostras de sangue em tubos com anticoagulante EDTA, que foram levados para o Laboratório de Toxicologia do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH)/Ensp/Fiocruz e a Policlínica Newton Alves Cardozo, para realização da genotipagem e hemograma, respectivamente. As amostras ficaram acondicionadas sob refrigeração até o momento da análise.

5.5 DETERMINAÇÃO DO POLIMORFISMO VNTR MAOA-u

A determinação do polimorfismo foi realizada por genotipagem. Uma solução de DNA genômico foi obtida por extração a partir de 500 µL de sangue total, usando o método baseado na técnica de *Salting-Out* (SAMBROOK, 2001) e, quantificada por fluorimetria por meio do equipamento Qubit® 2.0 Fluorometer.

O polimorfismo de repetição *in tandem* (VNTR MAOA-u) foi genotipado por meio de amplificação por *Polimerase Chain Reaction* (PCR), utilizando os oligos iniciadores: 5'-ACAGCCTGACCGTGGAGAAG-3' (senso) e 5'-GAACGGACGCTCCATTCGGA-3' (antisenso) (SABOL; HU; HAMER, 1998). A mistura de reação de PCR foi composta por 200 µM de cada dNTPs, 0,2 µM de cada primer, 2,5 Unidades de Taq polimerase e 250 ng de DNA genômico, em um volume final de 50 µL. O procedimento de amplificação, incluiu uma desnaturação inicial a 95°C por 5 min, seguida por 30 ciclos de 94°C por 40 seg, 58°C por 1 min, 72°C por 1 min e uma extensão final a 72°C por 10 min.

Os fragmentos amplificados foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 3%, corado com o corante brometo de etídeo (0,5µg/mL). Posteriormente, os fragmentos foram observados utilizando equipamento de fotodocumentação, em comprimento de onda de 360 nanômetros, e a imagem já capturada do gel de agarose foi analisada pelo software Gel quant permitindo a identificação das bandas, tendo como referência o padrão de peso molecular de 25 pb. Os genótipos e seus respectivos tamanhos das bandas foram: 2 repetições – 291 pb; 3 repetições – 321 pb; 3,5 repetições – 336 pb; 4 repetições – 351 pb; 5 repetições – 381 pb.

5.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa estatístico SPSS® (Statistical Package for the Social Science) versão 20. O nível de significância adotado foi de 95%.

Para testar a normalidade das variáveis foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Os testes T e Man-Whitney foram usados para comparação das médias dos resultados dos hemogramas entre os grupos.

As frequências de *status* tabágico, do produto de tabaco utilizado, da motivação de iniciação do fumo e do polimorfismo foram efetuadas e, o teste χ^2 foi usado para verificar possíveis diferenças dos valores entre os grupos.

A associação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* (variável independente) e o tabagismo, especificamente o *status* tabágico (variável dependente) foi investigada através de regressão logística, que foi efetuada por duas formas de agrupamento dos alelos: 1- “alelos curtos” (2R e 3R) *versus* “alelos longos” (3,5R, 4R e 5R); 2- “alelos curtos+5R” (2R, 3R e 5R) *versus* “alelos longos” (3,5R e 4R). Com objetivo de gerar um desfecho dicotômico, o *status* tabágico foi dividido em categorias diferentes: 1-nunca fumantes *versus* fumantes atuais + ex-fumantes - NF x F+EX; 2-nunca fumantes *versus* fumantes atuais - NF x F; e 3-ex-fumantes *versus* fumantes atuais - Ex x F. Os modelos multivariados foram ajustados pelos possíveis fatores confundidores (idade, consumo de álcool, escolaridade e diagnóstico de doença psiquiátrica), selecionados por meio dos testes χ^2 e Anova, onde $p < 0,20$ foi considerado como variável com potencial confundidor.

As características do comportamento tabágico e sua relação com o polimorfismo foram examinadas por χ^2 quadrado e Teste T ou Man-Whitney.

5.7 ASPÉCTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de ética em pesquisa da ENSP (parecer número: 934.182). O estudo também obteve a anuência da direção da Diretoria de Administração do Campus (Dirac). A aplicação do questionário e a coleta sanguínea só foram realizadas mediante a explicação da pesquisa e da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Todos os participantes receberam uma cópia do TCLE e foram informados de que a sua identidade não seria revelada em qualquer publicação resultante deste estudo. Os resultados dos hemogramas foram entregues em mãos a cada participante do estudo e foi oferecido atendimento médico no ambulatório do Cesteh aos trabalhadores com alterações no hemograma.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Um total de 121 trabalhadores participou deste estudo e a partir dos dados obtidos pelo questionário foi possível identificar características da população (Tabela 1). Para a variável “renda” foram identificados os *outliers* e substituídos pela média da renda encontrada. Observou-se que a média de idade foi de 42 anos, numa faixa de 21 a 82 anos. A população foi classificada de acordo com o *status* tabágico como nunca fumante, ex-fumante e fumante atual.

Tabela 1. Características da população do estudo

	Média ± SD
Idade	42,26 ± 11,685
Escolaridade (anos)	11,02 ± 2,924
Renda (reais)	2646,87±1599,053
	N (%)
Estado marital	
Casado/Companheiro	96(79,3)
Solteiro	21(17,4)
Divorciado/Separado	4(3,3)
Cor da pele (auto referido)	
Pardo	62(51,2)
Branco	33(27,3)
Negro	25(20,7)
Amarelo	1(0,8)
Função na Dirac	
Segurança/Porteiro	41(33,9)
Limpeza	27(22,3)
Administrativa	22(18,2)
Manutenção	14(11,6)
Jardinagem	9(7,4)
Obras	8(6,6)
Consumo de álcool	
Não	44(36,4)
Sim	77(63,6)

6.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Em relação aos exames de hemograma, a análise dos resultados por meio dos testes t (hematócrito, hemácias, VCM, CHCM, segmentados e plaquetas) e Man-Whitney (hemoglobina, HCM, RDW, leucometria, eosinófilos, bastões, linfócitos e monócitos) não mostraram diferença estatisticamente significativa entre fumantes e não fumantes (nunca fumantes e ex-fumantes), conforme mostra a tabela 2.

Tabela 2. Comparação de média dos parâmetros do hemograma entre fumantes e não fumantes

	Valores de referência	Fumantes Média (SD)	Não fumantes ^a Média (SD)	p
Hematócrito(%)	36 a 54	44,130(0,024)	43,814(0,032)	0,667
Hemoglobina (g/dL)	12 a 18	14,481(0,820)	14,372(1,122)	0,709
Hemácias (milhões/mm ³)	4 a 6,2	4,932(0,470)	4,940(0,430)	0,936
VCM (fL)	84 a 99	89,999(7,202)	88,880(4,316)	0,346
HCM (pg)	26 a 32	29,521(2,253)	29,054(1,914)	0,572
CHCM (%)	31 a 36	32,943(0,007)	32,799(0,006)	0,338
RDW (%)	11,69 a 14,81	13,538(0,007)	13,223(0,007)	0,056
Leucometria (mil/mm ³)	4 a 10	7,129(1,604)	7,267(2,120)	0,533
Eosinófilos (%)	1 a 5	2,905(0,019)	2,890(0,029)	0,258
Monócitos (%)	3 a 10	7,238(0,167)	7,050(0,016)	0,580
Bastões (%)	1 a 5	2,857(0,018)	3,010(0,016)	0,515
Segmentados (%)	40 a 65	54,429(0,104)	52,950(0,075)	0,448
Linfócitos (%)	22 a 60	32,571(0,108)	34,090(0,076)	0,740
Plaquetas (mil/mm ³)	130 a 370	231,238(62,094)	236,270(51,720)	0,696
Basófilos (%)	0 a 1	0,000(0,000)	0,000(0,000)	-
Promielócitos (%)	0 a 1	0,000(0,000)	0,000(0,000)	-
Mielócitos (%)	0 a 1	0,000(0,000)	0,000(0,000)	-
Metamielócitos (%)	0 a 1	0,000(0,000)	0,000(0,000)	-

^aNão fumantes: nunca fumantes e ex-fumantes

6.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AO TABAGISMO

Entre os 121 indivíduos do estudo, 61,1% (n=74) foram classificados como nunca fumantes, 21,5% (n=26) como ex-fumantes e 17,4% (n=21) como fumantes atuais (Gráfico1).

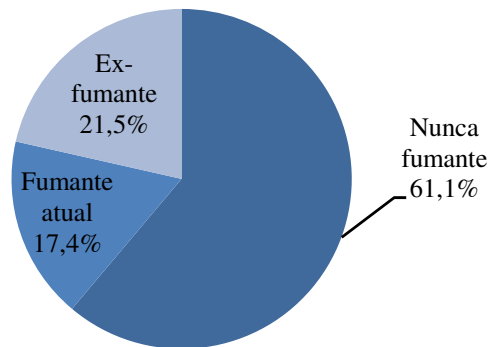


Gráfico 1. Distribuição dos trabalhadores quanto ao *status* tabágico

Com relação ao tipo de produto de tabaco utilizado, o cigarro industrial representou 100% do consumo entre fumantes atuais e ex-fumantes. Deste total, 80,8% informou o consumo exclusivo de cigarro industrial, enquanto 19,2% consumia outro tipo de produto de tabaco além do cigarro industrial (Figura 5). A figura 5 também mostra a frequência de consumo dos outros tipos de produtos de tabaco, dentre os que consomem cigarro industrial: o consumo de cigarro de palha ou enrolado a mão foi de 14,9%, de cigarro de cravo ou Bali 6,4%, cachimbo 4,3% e narguilé 4,3%. Não foi observado consumo de cigarro eletrônico, cigarro com baixo teor de nicotina, cigarro indiano ou bidis, rapé, tabaco mastigável e charuto.

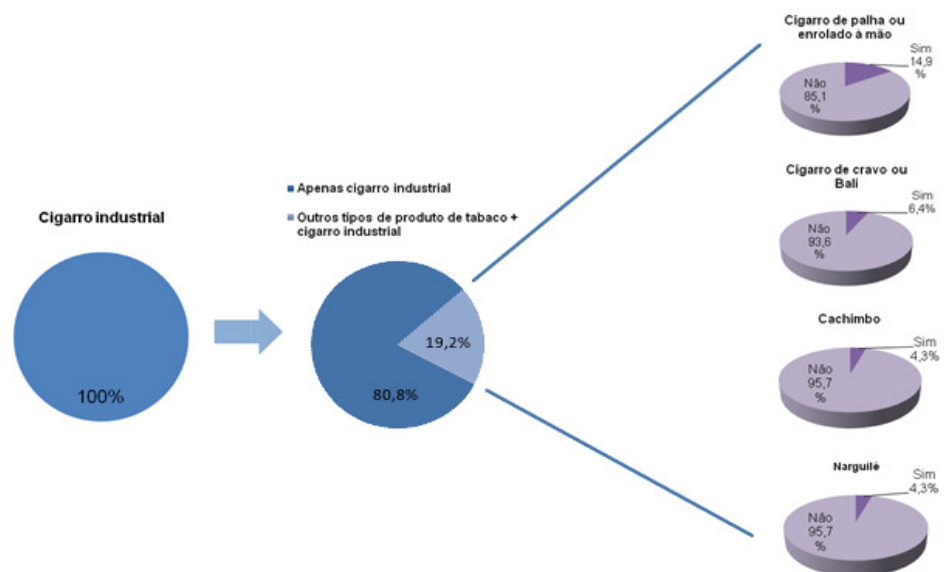


Figura 5. Tipo de produto de tabaco utilizado entre fumantes atuais e ex-fumantes

A tabela 3 apresenta a frequência dos tipos de produtos de tabaco consumidos distribuídos entre os grupos fumantes atuais e ex-fumantes. O teste χ^2 mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa das frequências dos tipos de produtos de tabaco consumidos entre os grupos.

Tabela 3. Distribuição dos tipos de produto de tabaco consumidos

	Fumantes atuais	Ex-fumantes	p
Total	21	26	
Cigarro industrial			
Sim	21(100,0)	26(100,0)	-
Não	0(0,0)	0(0,0)	
Cigarro Palha/enrolado a mão			
Sim	4(19,0)	3(11,5)	0,472
Não	17(81,0)	23(88,5)	
Cigarro cravo/Bali			
Sim	3(14,3)	0(0,0)	0,064
Não	18(85,7)	26(100,0)	
Cachimbo			
Sim	1(4,8)	1(3,8)	0,877
Não	20(95,2)	25(96,2)	
Narguilé			
Sim	2(9,5)	0(0,0)	0,108
Não	19(90,5)	26(100,0)	

Quando os fumantes atuais e ex-fumantes foram questionados quanto a motivação para o início do fumo, a maioria relatou a influência dos amigos, o que corresponde a 46,8%. Este foi seguido por modismo (23,4%), vontade própria (14,9%) e influência dos familiares (14,9%) (Gráfico 2). A média de idade de iniciação do hábito foi de 15,77 anos.

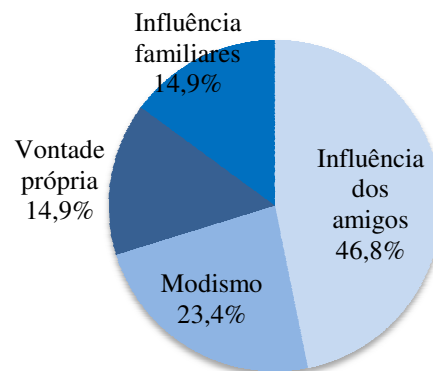


Gráfico 2. Motivação para iniciação do fumo entre os trabalhadores

Entre os fumantes atuais, 85% (n=17) relataram já ter tentado parar de fumar e, 15% (n=3) disseram nunca ter tentado. Tanto entre fumantes atuais e ex-fumantes, a vontade própria foi apontada como o principal meio utilizado na tentativa de cessação do tabagismo, como mostra a tabela 4. Além disso, esta tabela também mostra que não foi observada diferença significativa entre as frequências dos procedimentos para tentar parar de fumar em relação aos fumantes atuais e ex-fumantes.

Tabela 4. Distribuição da população segundo os procedimentos para tentar abandonar o tabagismo

	Fumantes atuais*	Ex-fumantes	p
Total	17	26	
Vontade própria			0,413
Sim	17(100,0)	25(96,2)	
Não	0(0,0)	1(3,8)	
Aconselhamento profissional			0,653
Sim	2(11,8)	2(7,7)	
Não	15(88,2)	24(92,3)	
Reposição de nicotina			0,128
Sim	3(17,6)	1(3,8)	
Não	14(82,4)	25(96,2)	
Medicamentos			0,211
Sim	1(5,9)	0(0,0)	
Não	16(94,1)	26(100,0)	

*Fumantes atuais que já tentaram parar de fumar = 17

6.4 ANÁLISES RELACIONADAS AO POLIMORFISMO

Após a genotipagem do polimorfismo *VNTR MAOA-u*, foram observados 5 genótipos diferentes: 2 repetições, 3 repetições, 3,5 repetições, 4 repetições e 5 repetições da sequência de 30 pares de bases. A revelação dos resultados por eletroforese em gel de agarose é mostrada na figura 6.

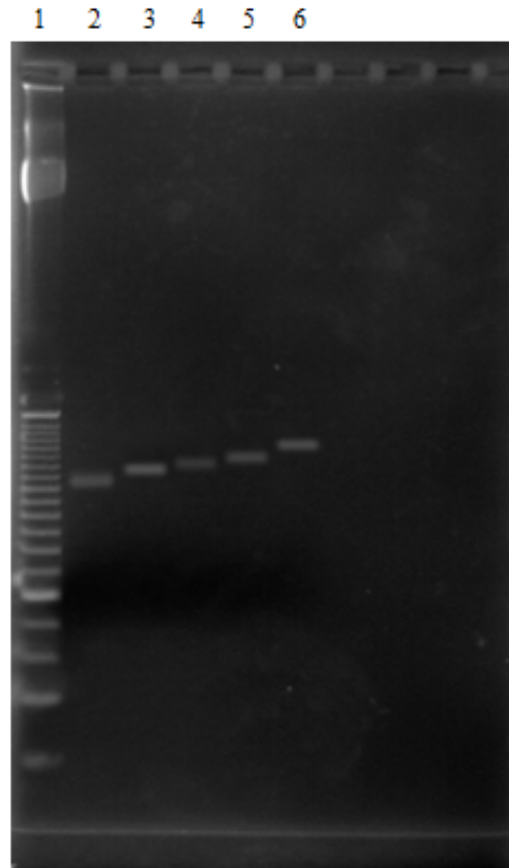


Figura 6: Revelação da eletroforese em gel de agarose, mostrando os 5 diferentes genótipos do polimorfismo *VNTR MAOA-u* encontrados no estudo. Linha 1: padrão de 25 pb; linha 2: alelo 2R (291 pb); linha 3: alelo 3R (321 pb); linha 4: alelo 3,5R (336 pb); linha 5: alelo 4R (351 pb); linha 6: alelo 5R (381 pb).

A frequência alélica do polimorfismo *VNTR MAOA-u* na população do estudo foi de 5,0% para 2 repetições (2R), 43,8% para 3 repetições (3R), 14,0% para 3,5 repetições (3,5R), 35,5% para 4 repetições (4R) e 1,7% para 5 repetições (5R), conforme mostra o gráfico 3. Não foi observado equilíbrio de Hardy-Weinberg na amostra populacional do estudo.

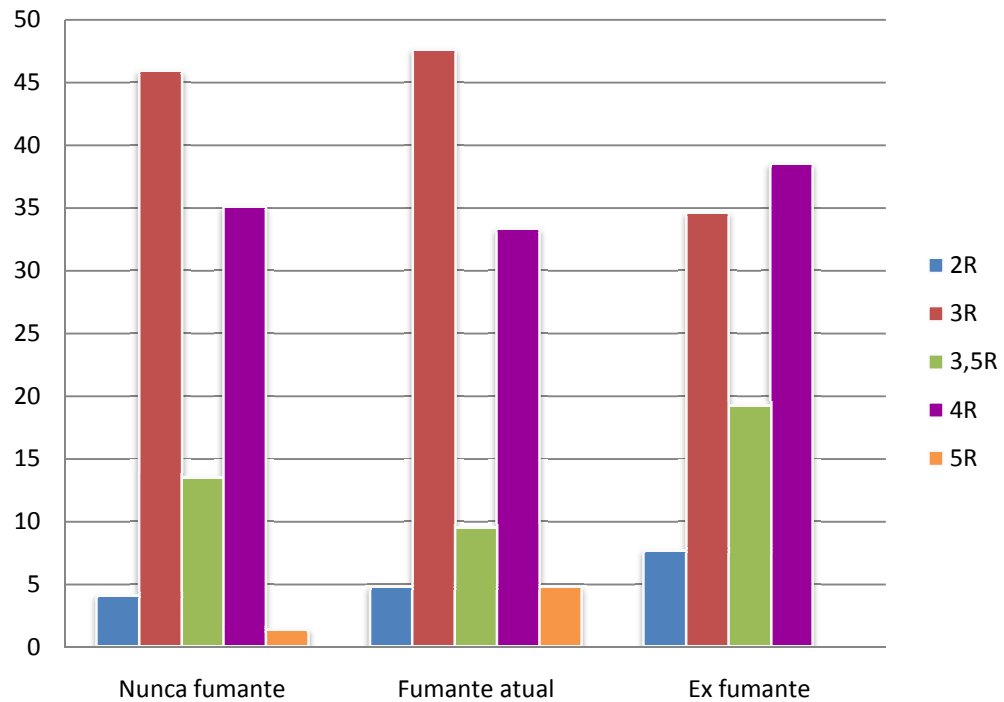


Gráfico 3. Frequência alélica do polimorfismo *VNTR MAOA-u* na população do estudo

A tabela 5 apresenta a frequência dos alelos distribuídos pelo *status* tabágico e pelas duas formas de agrupamento dos alelos utilizadas neste trabalho: 1- “alelos curtos” (2R e 3R) *versus* “alelos longos” (3,5R, 4R e 5R); 2- “alelos curtos+5R” (2R, 3R e 5R) *versus* “alelos longos” (3,5R e 4R). Esta forma de categorização foi feita baseada nas duas formas diferentes de agrupamento dos alelos encontradas na literatura. A tabela 5 também mostra, a partir da aplicação do teste χ^2 , que não houve diferença estatisticamente significativa das frequências dos alelos entre os grupos.

Tabela 5. Distribuição dos alelos do polimorfismo *VNTR MAOA-u* na população do estudo.

Alelo	N (%)				p
	Frequência geral	Nunca fumante	Fumante atual	Ex-fumante	
2R	6(5,0)	3(4,1)	1(4,8)	2(7,7)	0,877
3R	53(43,8)	34(45,9)	10(47,6)	9(34,6)	
3,5R	17(14,0)	10(13,5)	2(9,5)	5(19,2)	
4R	43(35,5)	26(35,1)	7(33,3)	10(38,5)	
5R	2(1,7)	1(1,4)	1(4,8)	0(0,0)	
Alelos curtos ^a	59 (48,8)	37(50,0)	11(52,4)	11(42,3)	0,745
Alelos longos ^a	62(51,2)	37(50,0)	10(47,6)	15(57,7)	
Alelos curtos+5R ^b	61(50,4)	38(51,4)	12(57,1)	11(42,3)	0,580
Alelos longos ^b	60(49,6)	36(48,6)	9(42,9)	15(57,7)	

a “alelos curtos”: 2R e 3R; “alelos longos”: 3,5R, 4R e 5R.

b “alelos curtos+5R”: 2R, 3R e 5R; “alelos longos”: 3,5R e 4R.

Foi realizado o teste de regressão logística para verificar a associação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o tabagismo, especificamente o *status* tabágico. A tabela 6 expressa essa associação com o agrupamento “alelos curtos” (2R e 3R) *versus* “alelos longos” (3,5R, 4R e 5R). A tabela 7 expressa a associação com o agrupamento “alelos curtos+5R” (2R, 3R e 5R) *versus* “alelos longos” (3,5R e 4R). A associação foi ajustada por variáveis consideradas possíveis fatores de confundimento, selecionadas por meio dos testes χ^2 e Anova e considerando $p < 0,20$. Estas variáveis foram “idade”, “escolaridade”, “consumo de álcool” e “doença psiquiátrica”.

Por meio das *odds ratios* (OR), ajustadas pelos possíveis fatores confundidores, não foi observada associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o tabagismo em nenhuma das três categorias examinadas (fumantes atuais + ex-fumantes *versus* nunca fumantes - F+Ex x NF; fumantes atuais *versus* nunca fumantes - F x NF; e fumantes atuais *versus* ex-fumantes - F x Ex). Em relação às outras variáveis, idade, consumo de álcool e escolaridade foram significativas na categoria F+Ex x NF, enquanto apenas o consumo de álcool foi significativo para F x NF e nenhuma variável foi significativa para F x Ex (Tabela 6, Tabela7).

Tabela 6. Associação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* (“alelos curtos” -2R e 3R *versus* “alelos longos” - 3,5R, 4R e 5R) e o *status* tabágico ajustada por possíveis fatores de confundimento.

	F+Ex x NF		F x NF		F x Ex	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Alelos						
Curtos	Referência		Referência		Referência	
Longos	1,477(0,620-3,514)	0,378	0,873(0,286-2,663)	0,812	0,363(0,78-1,695)	0,198
Idade	1,076(1,032 -1,123)	0,001	1,034(0,986-1,084)	0,174	0,951(0,890-1,016)	0,136
Consumo álcool						
Não	Referência		Referência		Referência	
Sim	2,397(1,976-5,891)	0,047	13,606(1,652-112,059)	0,015	1908955503(0)	0,998
Escolaridade (anos)	0,817(0,704-0,947)	0,007	0,933(0,781-1,114)	0,443	1,114(0,895-1,388)	0,333
Doença psiquiátrica						
Não	Referência		Referência		Referência	
Sim	2,875(0,680-12,158)	0,151	4,637(0,840-25,587)	0,078	918267557,6(0)	0,999

Tabela 7. Associação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* (“alelos curtos+5R” - 2R, 3R e 5R *versus* “alelos longos” - 3,5R e 4R) e o *status* tabágico ajustada por possíveis fatores de confundimento.

	F+Ex x NF		F x NF		F x Ex	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Alelos						
Longos	Referência		Referência		Referência	
Curtos+5	1,454(0,617-3,424)	0,392	0,904(0,300-2,728)	0,859	0,363(0,509-12,853)	0,198
Idade	1,075(1,031 -1,121)	0,001	1,034(0,986-1,084)	0,166	0,951(0,890-1,016)	0,136
Consumo álcool						
Não	Referência		Referência		Referência	
Sim	2,428(1,984-5,987)	0,044	13,546(1,636-112,140)	0,016	1763689256(0)	0,998
Escolaridade (anos)	0,817(0,705-0,948)	0,008	0,933(0,782-1,115)	0,448	1,114(0,895-1,388)	0,333
Doença psiquiátrica						
Não	Referência		Referência		Referência	
Sim	3,132(0,739-13,276)	0,121	4,454(0,830-23,901)	0,081	848389929(0)	0,999

Também foram empregados os testes χ^2 , teste T e Man-Whitney para verificar a relação entre características do comportamento tabágico e o polimorfismo, os resultados são mostrados nas tabelas 8 e 9. Estas características foram o tempo de fumo (em anos), a idade de início e número de recaídas, para fumantes atuais e ex-fumantes; a idade que parou de

fumar, apenas para ex-fumantes; o grau de dependência (FTDN) e número de cigarros fumados por dia, apenas para fumantes atuais.

A tabela 8 expressa a relação de características do comportamento tabágico e polimorfismo, levando em conta o agrupamento: “alelos curtos” (2R e 3R) *versus* “alelos longos” (3,5R, 4R e 5R). A tabela 9 expressa a mesma relação, porém com o agrupamento “alelos curtos+5R” (2R, 3R e 5R) *versus* “alelos longos” (3,5R e 4R).

Tabela 8. Relação entre características do comportamento tabágico e polimorfismo *VNTR MAOA-u* (“alelos curtos” - 2R e 3R *versus* “alelos longos” - 3,5R, 4R e 5R).

	Alelos curtos		Alelos longos	p
	Média±SD	Média±SD	Média±SD	
Tempo de fumo	22,35±12,516	25,40±12,588	19,70±12,100	0,138
Idade de início	15,77±3,578	15,90± 2,511	15,65±4,355	0,474
Número de recaídas	2,18±2,480	2,35±2,714	2,05±2,340	0,828
Idade que parou	33,23±11,738	34,73±12,330	32,13±11,594	0,588
	Total: n(%)	n(%)	n(%)	p
FNTD				0,890
<4	18(85,7)	8(53,3)	7(46,7)	
≥4	3(14,3)	3(50,0)	3(50,0)	
Nº cigarros/dia				0,463
<10	11(57,9)	5(45,5))	6(54,5)	
≥10	8(42,1)	5(62,5)	3(37,5)	

Tabela 9. Relação entre características do comportamento tabágico e polimorfismo *VNTR MAOA-u* (“alelos curtos+5R” - 2R, 3R e 5R *versus* “alelos longos” - 3,5R e 4R).

	Alelos curtos+5		Alelos longos	p
	Média±SD	Média±SD	Média±SD	
Tempo de fumo	22,35±12,516	24,62±12,781	20,18±12,152	0,250
Idade de início	15,77±3,578	16,67±4,282	14,91±2,562	0,218
Número de recaídas	2,18±2,480	2,35±2,714	2,05±2,340	0,828
Idade que parou	33,23±11,738	34,73±12,330	32,13±11,594	0,588
	Total: n(%)	n(%)	n(%)	p
FNTD				0,676
<4	15(71,4)	9(60,0)	6(40,0)	
≥4	6(28,6)	3(50,0)	3(50,0)	
Nº cigarros/dia				0,463
<10	11(57,9)	6(54,5)	5(45,5)	
≥10	8(42,1)	5(62,5)	3(37,5)	

7 DISCUSSÃO

O presente estudo envolveu 121 participantes do sexo masculino. Uma vez que o gene *MAOA* se localiza no cromossomo X, apenas homens foram selecionados para este estudo, a fim de tornar a análise molecular mais simples. A população estudada apresentou média de idade de 42 anos, sendo a maior parte de casados e pardos. A média de renda familiar mensal foi de 2647 reais, o que equivale a cerca de 3 salários mínimos e, a média de anos de estudo foi de 11 anos, que corresponde ao segundo ano do ensino médio, ou seja, não representa o ensino médio completo.

Exames de hemograma foram realizados neste estudo como uma forma de avaliação clínica do estado de saúde dos participantes e para identificação de possíveis alterações relacionadas ao tabagismo. Os resultados encontrados foram considerados dentro dos valores de normalidade e também não diferiram entre os grupos fumante e não fumante. Alguns estudos mostram que o cigarro está associado a alterações celulares, dentre elas o aumento, em fumantes, na contagem de hemácias, hemoglobina e células brancas como os leucócitos e linfócitos (ARCAVI; BENOWITZ, 2004; NORDENBERG, 1990; RILEY; RUPERT, 2015). É possível que no presente trabalho não tenha sido encontrada alterações significativas, devido ao número relativamente pequeno de indivíduos analisados.

Quanto à classificação do *status* tabágico, a maior parte da população do estudo foi composta por não fumantes (61,1%), seguida por ex-fumantes (21,5%), e a menor parte por fumantes (17,4%). Estes resultados se assemelham com os dados da Vigitel (2014) que mostram que a prevalência do tabagismo vem diminuindo na população brasileira e indicou que em 2014, entre os homens, a frequência de ex-fumantes era de 25,6% enquanto a frequência de fumantes era menor, 12,8%.

Neste estudo, todos os fumantes atuais e ex-fumantes relataram o consumo de cigarro industrial, o que está de acordo com a literatura, que mostra que o cigarro industrial é a principal forma de consumo de tabaco (CUNHA *et al.*, 2007). Os outros tipos de produtos de tabaco apareceram com menor frequência de consumo.

Todos os derivados do tabaco possuem nicotina em sua composição (AMB, 2013; INCA, 2012a), entretanto os níveis podem variar de acordo com o tipo de produto de tabaco. O cigarro industrial contém entre 1-2mg de nicotina, enquanto, no charuto passa de 100mg; uma sessão de narguilé corresponde à exposição a 100 cigarros ou mais (INCA, 2015; VIEGAS, 2008) e possui maior quantidade de nicotina do que o cigarro industrial (INCA, 2012a). Como o teor de nicotina varia entre os tipos de produtos de tabaco, o teste χ^2 foi feito

para comparação do consumo dos derivados de tabaco entre os fumantes atuais e ex-fumantes e não mostrou diferença significativa entre os grupos. Este resultado levou a concluir que o tipo de produto de tabaco utilizado pode não ter influenciado no abandono do hábito de fumar nesta população.

A idade média de iniciação do tabagismo no estudo foi de 16 anos, o que corresponde à adolescência, e é considerado o período de maior risco para o início do hábito de fumar (PINTO; RIBEIRO, 2007). A principal motivação para a iniciação do tabagismo apontada pelos fumantes atuais e ex-fumantes foi a influência dos amigos. Também foi relatado modismo, vontade própria e influência de familiares, porém em menor proporção. Estes fatores se destacam por estarem possivelmente associados a questões sociais. A pesquisa de Pinto e colaboradores (2007) mostrou que no grupo de adolescentes estudado, os indivíduos relataram ter conseguido o primeiro cigarro com amigos e por meio desta informação, os autores concluíram que o início do tabagismo está vinculado as relações sociais e também a necessidade de identificação e inclusão em um grupo. A literatura identifica também outros fatores ambientais envolvidos na iniciação do tabagismo como a influências de familiares e a curiosidade (CALLEJA, 2002; PINTO; RIBEIRO, 2007; TAVARES; BÉRIA; LIMA, 2004).

Com relação a cessação do tabagismo, a maioria dos fumantes que participaram deste estudo (85%) informou já ter tentado parar de fumar. A vontade própria foi identificada como principal meio na tentativa do abandono do tabagismo, tanto para fumantes atuais quanto para ex-fumantes, o que também foi verificado por Cardoso e colaboradores (2010). Estes dados podem estar refletindo o esforço público na divulgação dos malefícios do cigarro, assim como as atuais leis para controle do tabagismo no Brasil, por exemplo, a restrição a publicidade, o aumento de taxas sobre os produtos derivados do tabaco e a proibição do fumo em ambientes fechados (INCA, 2012b). Outros procedimentos para tentar abandonar o fumo foram identificados, como o aconselhamento profissional, a reposição de nicotina e o uso de medicamentos. Tendo em vista verificar se o tipo de procedimento para tentar abandonar o tabagismo influenciou no sucesso de cessação, o teste χ^2 foi realizado e não mostrou diferença significativa entre os grupos, ou seja, apenas o procedimento usado na tentativa de término do tabagismo não foi determinante para a cessação do hábito dos ex-fumantes em relação aos fumantes atuais que já tentaram parar de fumar nesta população. Estes resultados remetem a estudos que relatam que a cessação do tabagismo pode estar relacionada a vários fatores ambientais e também genéticos (BATRA *et al.*, 2003; HO; TYNDALE, 2007; MUNAFÒ *et al.*, 2004; TRUE *et al.*, 1997).

Foram encontrados 5 genótipos do polimorfismo *VNTR MAOA-u* na população deste estudo, de 2, 3, 3,5, 4 e 5 repetições. Os alelos de 3 e 4 repetições foram os mais frequentes, o que está em concordância com diversas pesquisas (COURTS; GRABMÜLLER; MADEA, 2013; DECKERT *et al.*, 1999; ITO *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2006; NISHIOKA *et al.*, 2011; TANG *et al.*, 2009; TOCHIGI *et al.*, 2007; WIESBECK *et al.*, 2006).

Os alelos foram agrupados de duas formas diferentes pois existem conflitos na literatura quanto ao alelo de 5 repetições. Pesquisas demonstram que o número de repetições de bases nitrogenadas correspondentes ao polimorfismo *VNTR MAOA-u* influencia na eficiência de transcrição do gene (DECKERT *et al.*, 1999; SABOL; HU; HAMER, 1998). A literatura mostra que os alelos de 3,5 e 4 repetições são transcritos mais eficientemente do que o alelo de 3 repetições. Também existe uma concordância na literatura em relação ao alelo de 2 repetições, que é agrupado juntamente com o alelo de 3 repetições (DECKERT *et al.*, 1999; FRAZZETTO *et al.*, 2007; TOCHIGI *et al.*, 2007; XU *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2015). Com relação ao alelo de 5 repetições, existe uma discordância entre os estudos. As pesquisas de Deckert e colaboradores (1999) e Sabol e colaboradores (1998), ambas baseadas em ensaio de luciferase, observaram resultados diferentes para o alelo de 5 repetições. Segundo Deckert e colaboradores (1999), o alelo de 5 repetições se enquadra no grupo de alelos longos (3,5, 4 e 5 repetições) e apresenta maior atividade transcricional do que o alelo curto de 3 repetições; já Sabol e colaboradores (1998) verificaram que os alelos de 3,5 e 4 repetições eram transcritos de 2 a 3 vezes mais eficientemente do que os alelos de 3 e 5 repetições. Os trabalhos realizados posteriormente seguem a linha de um desses dois autores em relação ao comportamento do alelo de 5 repetições (CONTINI *et al.*, 2006; ECCLES *et al.*, 2012; GROCHANS *et al.*, 2013; ITO *et al.*, 2003; NISHIOKA *et al.*, 2011; TOCHIGI *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2015).

Por conta desses conflitos na literatura em relação ao alelo de 5 repetições, neste trabalho, análises foram realizadas seguindo as duas formas de categorização do alelo. Sendo assim, foram criadas duas categorias: 1) o alelo de 5 repetições foi incluído no grupo de alelos longos, com a denominação “alelos curtos” (2R e 3R) e “alelos longos” (3,5R, 4R e 5R); 2) alelo de 5 repetições foi incluído no grupo de alelos curtos, e a denominação estabelecida foi “alelos curtos+5R” (2R, 3R e 5R) e “alelos longos” (3,5R e 4R).

Para a obtenção de *odds ratio*(OR), por meio do teste de regressão logística, os *status* tabágicos (nunca fumante, fumante atual e ex-fumante) foram agrupados de maneira dicotômica. Foram formadas três diferentes categorias de acordo com estudos prévios (ITO *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2006; TANG *et al.*, 2009; TOCHIGI *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2015).

Estas categorias remetem a análise do risco para elementos do comportamento do tabagismo. Estes elementos são o risco para a iniciação do hábito (nunca fumantes *versus* fumantes atuais + ex-fumantes - NF x F+EX), o risco de ser fumante (nunca fumantes *versus* fumantes atuais - NF x F) e o risco de persistência do hábito (ex-fumantes *versus* fumantes atuais - Ex x F) (YANG *et al.*, 2015).

A associação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o tabagismo, especificamente o *status* tabágico, foi verificada por regressão logística, e ajustada pela idade, escolaridade, consumo de álcool e doença psiquiátrica. Estas variáveis apresentaram um comportamento semelhante entre as duas formas de agrupamento do polimorfismo exploradas neste estudo.

A idade e a escolaridade foram significativas para categoria “F+Ex x NF”, assim como relata a literatura. A pesquisa Vigitel (2014) mostra uma relação entre a idade e o tabagismo, a frequência de fumantes no ano de desenvolvimento da pesquisa tendeu a ser menor antes dos 25 e depois dos 65 anos de idade. Com relação aos anos de estudo, pesquisas relatam que o tabagismo está associado a indivíduos com menor escolaridade (VIGITEL, 2014) e esta relação pode estar no fato de que uma maior escolaridade aumenta o acesso à educação e informações sobre os malefícios do cigarro (PETab_2008). A partir dos resultados, também foi possível observar uma tendência na diminuição da significância dessas variáveis “idade” e “escolaridade” quando comparada a categoria “F+Ex x NF” com “F x NF” e “F x Ex”. Isso pode ser devido à diminuição do N amostral, já que na categoria “F+Ex x NF” estão incluídos todos os indivíduos do estudo, enquanto nas categorias “F x NF” e “F x Ex”, houve uma exclusão, respectivamente, dos ex-fumantes e dos nunca fumantes.

O consumo de álcool foi diferente dentro das categorias “F+Ex x NF” e “F x NF”. Este dado está de acordo com os estudos que relatam a relação entre álcool e tabagismo: Cardoso e colaboradores (2010) verificaram que a prevalência de consumo de álcool era significativamente maior entre os fumantes. Paavola e colaboradores (2004) também verificaram que o fumo estava associado ao consumo de álcool. Um estudo mais recente realizado por Sharma e colaboradores (2015) concluiu que a nicotina atua como uma substância supressora do sono, diminuindo o efeito depressor do álcool.

Alguns estudos relatam que a presença de doença psiquiátrica como depressão, síndrome do pânico, déficit de atenção, hiperatividade e transtorno de ansiedade, pode ser fator de risco para o tabagismo (CASTRO *et al.*, 2008; JIN *et al.*, 2006; MALBERGIER; OLIVEIRA, JR, 2005; SCHMITZ; KRUSE; KUGLER, 2003). Schmitz e colaboradores (2003) observaram que mais da metade dos indivíduos com dependência de nicotina tinham algum transtorno mental. Outro estudo, conduzido por Castro e colaboradores (2008)

verificou que pacientes depressivos tinham maior risco de fumar. Porém, em nosso estudo, quando a variável “doença psiquiátrica” foi ajustada por todas as demais variáveis inseridas no modelo estatístico, não apresentou associação significativa com o hábito tabágico em nenhuma das três categorias analisadas (F+Ex x NF; F x NF; F x Ex).

Não foi encontrada diferença entre os grupos da categoria “F x Ex”, quanto as variáveis testadas. Este dado pode ser devido ao número da amostra referente a fumante e ex-fumante, analisada nesta categoria, ser relativamente pequena em nosso estudo ou pode indicar que na população estudada, nenhuma das variáveis incluídas no modelo, foram determinantes para a cessação do tabagismo. Entretanto, futuras investigações precisam ser executadas para que uma conclusão seja fidedignamente segura.

Alguns estudos anteriores não encontraram associação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o *status* tabágico. Tochigi e colaboradores (2007), em um trabalho com 451 japoneses (188 homens e 263 mulheres) não observaram associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo e o tabagismo, assim como Tang e colaboradores (2001), em uma pesquisa com 371 homens chineses e Ito e colaboradores (2003) em uma amostra com 217 homens japoneses. O presente estudo corrobora com estas pesquisas já que também não encontrou associação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o *status* tabágico. Entretanto, outros trabalhos observaram associação (ITO *et al.*, 2003; JIN *et al.*, 2006; YANG *et al.*, 2015). Uma diferença que se destaca entre o presente estudo e um estudo prévio é que Ito e colaboradores (2003) só verificaram a existência de associação no sexo feminino (n=287 mulheres japonesas), onde o alelo de 4 repetições estava associado a um maior risco de se tornar fumante; na população masculina, como é o caso do nosso estudo, os autores não encontraram associação. Contudo, Jin e colaboradores (2006), em um estudo com 371 chineses, observaram um risco significativamente aumentado de ser fumante em homens com alelo de 3 repetições comparado com o de 4 repetições. E Yang e colaboradores (2015) concluíram que os alelos de 3,5 e 4 repetições estavam associados ao fracasso na tentativa de cessação do fumo em homens.

Em nosso trabalho, também não foi observada relação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e características do comportamento tabágico, como tempo de fumo, idade de início, número de recaídas, idade que parou de fumar, grau de dependência nicotínica –FNTD e número de cigarros consumidos por dia.

Tang e colaboradores (2001), em uma análise com 371 japoneses, não encontraram associação significativa entre o polimorfismo e o grau de dependência nicotínica, assim como o presente estudo. Contradizendo esses resultados, Ito e colaboradores (2003) observaram

numa amostra de 217 homens japoneses que os indivíduos portadores do alelo de 4 repetições apresentavam significativamente maiores médias para o teste de dependência nicotínica de Fargastrom.

Em relação à quantidade de cigarros consumidos, nosso estudo está de acordo com outras pesquisas que também não observaram associação (ITO *et al.*, 2003; TOCHIGI *et al.*, 2007). O estudo de Wiesbeck e colaboradores (2006) com 121 homens caucasianos, em contradição ao resultado do presente estudo e de outros estudos mencionados, indicou uma relação entre o polimorfismo e o número de cigarros consumidos. Os autores observaram que indivíduos com alelo de 4 repetições consumiam uma quantidade significativamente maior de cigarros por dia em comparação com os portadores do alelo de 3 repetições. Entretanto é importante ressaltar que na pesquisa de Wiesbeck e colaboradores (2006), todos os participantes eram homens em tratamento para dependência de álcool e tabaco.

Foram tomados certos cuidados para realização deste estudo com o objetivo de minimizar vieses e erros. Entre esses cuidados estão a amostragem dos participantes dentro de uma mesma fonte e, a realização de ajustes na regressão logística pelos possíveis fatores confundidores. Nós também tivemos a preocupação de agrupar o polimorfismo das duas maneiras diferentes encontradas na literatura, com o objetivo de verificar qualquer diferença nos resultados estatísticos. Uma limitação foi o número de participantes relativamente pequeno, se fazendo necessária a realização de futuros estudos envolvendo amostras maiores de brasileiros. A principal inovação do presente estudo foi avaliar o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e o tabagismo na população brasileira. Não foi encontrado na literatura nenhum estudo referente a brasileiros.

8 CONCLUSÃO

- A metodologia de genotipagem empregada no estudo mostrou ser eficaz para determinar o polimorfismo *VNTR MAOA-u* em uma amostra de trabalhadores da Diretoria de Administração do Campus (Dirac), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (RJ);
- A idade, escolaridade e consumo de álcool apresentaram associação significativa com o fumo, em uma comparação entre o grupo dos que nunca fumaram e os que fumaram (ex-fumantes) ou fumam atualmente (fumantes atuais);
- Não houve associação significativa entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e tabagismo, especificamente o *status* tabágico, na população estudada;
- Não houve relação entre o polimorfismo *VNTR MAOA-u* e características do comportamento tabágico, como tempo de fumo, idade de início, número de recaídas, idade que parou de fumar, grau de dependência nicotínica e número de cigarros consumidos por dia, na população estudada.

9 REFERÊNCIAS

- ABELL, C. W.; KWAN, S. W. Molecular characterization of monoamine oxidases A and B. **Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology**, v. 65, p. 129–156, 2001.
- ANDERSON, M. E.; JOHNSON, D. C.; BATAL, H. A. Sudden Infant Death Syndrome and prenatal maternal smoking: rising attributed risk in the Back to Sleep era. **BMC medicine**, v. 3, p. 4, 2005.
- ARCAVI, L.; BENOWITZ, N. L. Cigarette Smoking and Infection. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, n. 20, p. 2206, 8 nov. 2004.
- ARINAMI, T.; ISHIGURO, H.; ONAIVI, E. S. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. **European Journal of Pharmacology**, v. 410, n. 2-3, p. 215–226, 27 dez. 2000.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). Evidências Científicas sobre Tabagismo para Subsídio ao Poder Judiciário. **Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Aliança de Controle do Tabagismo. 2013. Acesso em: 05 jan. 2016.
- BACH, A. W. *et al.* cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 85, n. 13, p. 4934–4938, jul. 1988.
- BALFOUR, D. J.; FAGERSTRÖM, K. O. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 72, n. 1, p. 51–81, 1996.
- BALFOUR, D. J. K. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens [corrected]. **Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco**, v. 6, n. 6, p. 899–912, dez. 2004.
- BARRUECO, M.; ALONSO, A.; GONZÁLEZ-SARMIENTO, R. [Genetic basis of tobacco dependence]. **Medicina Clínica**, v. 124, n. 6, p. 223–228, 19 fev. 2005.
- BATRA, V. *et al.* The genetic determinants of smoking. **Chest**, v. 123, n. 5, p. 1730–1739, maio 2003.
- BAZZANO, L. A. Relationship between Cigarette Smoking and Novel Risk Factors for Cardiovascular Disease in the United States. **Annals of Internal Medicine**, v. 138, n. 11, p. 891, 3 jun. 2003.
- BENOWITZ, N. L. Nicotine addiction. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 24, p. 2295–2303, 17 jun. 2010.
- BENOWITZ, N. L.; HUKKANEN, J.; JACOB, P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. **Handbook of Experimental Pharmacology**, n. 192, p. 29–60, 2009.
- BERLIN, I.; ANTHENELLI, R. M. Monoamine oxidases and tobacco smoking. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**, v. 4, n. 1, p. 33–42, mar. 2001.
- BJERREGAARD, B. K. *et al.* The effect of occasional smoking on smoking-related cancers: in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **Cancer causes & control: CCC**, v. 17, n. 10, p. 1305–1309, dez. 2006.

- BRUMMETT, B. H. *et al.* Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality. **Psychosomatic Medicine**, v. 69, n. 5, p. 396–401, jun. 2007.
- CALLEJA, N. Susceptibilidad al consumo de tabaco y comportamiento tabáquico en las adolescentes. **Universitas Psychologica**, v. 11, n. 4, p. 1227-1234, 2012.
- CARDOSO, D. B. *et al.* Fatores relacionados ao tabagismo e ao seu abandono. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 2, p. 76, 19 jun. 2010.
- CARMO JT, PUEYO AA. A adaptação ao português do Fagerström Test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 58, n. 1-2, p. 73-80, jan./fev. 2002. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=1798>. Acesso em: 06 out. 2014.
- CASTRO, M. R. P. DE *et al.* A dependência da nicotina associada ao uso de álcool e outras substâncias psicoativas. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 29, n. 2, p. 131, 15 dez. 2008.
- CAVALCANTE, T. M. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 5, p. 283–300, out. 2005.
- CONTINI, V. *et al.* MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. **American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics**, v. 141B, n. 3, p. 305–308, 5 abr. 2006.
- CONVENÇÃO-QUADRO PARA O CONTROLE DO TABACO (CQCT). Genebra, maio de 2003. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5658.htm>. Acesso em: 02 abr. 2014.
- COURTS, C.; GRABMÜLLER, M.; MADEA, B. Monoamine oxidase A gene polymorphism and the pathogenesis of sudden infant death syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 1, p. 89–93, jul. 2013.
- CUNHA, G. *et al.* Nicotina e Tabagismo. **Revista eletrônica pesquisa médica**, v. 1, n. 4, p. 1–10, 2007.
- DECKERT, J. *et al.* Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. **Human Molecular Genetics**, v. 8, n. 4, p. 621–624, abr. 1999.
- DE RUYCK, K. *et al.* Genetic variation in three candidate genes and nicotine dependence, withdrawal and smoking cessation in hospitalized patients. **Pharmacogenomics**, v. 11, n. 8, p. 1053–1063, ago. 2010.
- DI, Y. M. *et al.* Structure, function, regulation and polymorphism of human cytochrome P450 2A6. **Current Drug Metabolism**, v. 10, n. 7, p. 754–780, set. 2009.
- DOLL, R. *et al.* Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 309, n. 6959, p. 901–911, 8 out. 1994.
- DOLL, R.; PETO, R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 32, n. 4, p. 303–313, dez. 1978.

DORSZEWSKA, J. *et al.* Polymorphism of the COMT, MAO, DAT, NET and 5-HTT Genes, and Biogenic Amines in Parkinson's Disease. **Current Genomics**, v. 14, n. 8, p. 518–533, dez. 2013.

DUCCI, F. *et al.* A functional polymorphism in the MAOA gene promoter (MAOA-LPR) predicts central dopamine function and body mass index. **Molecular Psychiatry**, v. 11, n. 9, p. 858–866, set. 2006.

ECCLES, D. A. *et al.* A unique demographic history exists for the MAO-A gene in Polynesians. **Journal of Human Genetics**, v. 57, n. 5, p. 294–300, maio 2012.

FOWLES, J.; DYBING, E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. **Tobacco Control**, v. 12, n. 4, p. 424–430, dez. 2003.

FRAZZETTO, G. *et al.* Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype. **PloS One**, v. 2, n. 5, p. e486, 2007.

GANDINI, S. *et al.* Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v. 122, n. 1, p. 155–164, 1 jan. 2008.

GRIMSBY, J. *et al.* Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 88, n. 9, p. 3637–3641, 1 maio 1991.

GROCHANS, E. *et al.* The 5HTT and MAO-A polymorphisms associate with depressive mood and climacteric symptoms in postmenopausal women. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 45, p. 125–130, ago. 2013.

HEY, K.; PERERA, R. Quit and Win contests for smoking cessation. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p. CD004986, 2005.

HO, M. K.; TYNDALE, R. F. Overview of the pharmacogenomics of cigarette smoking. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 7, n. 2, p. 81–98, abr. 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA) a. **INCA alerta para malefícios do narguilé**. 2012. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/comunicacaoinformacao/site/home/sala_imprensa/releases/2012/inca_alerta_para_maleficios_narguile. Acesso em: 10 jan. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA) b. **Políticas antitabagismo no Brasil já salvaram mais de 400 mil vidas**. 2012. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2012/politicas_antitabagistas_ja_salvaram_mais_de_400_mil_vidas_brasil. Acesso em: 12 jan. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Tabagismo Um Grave Problema de Saúde Pública**. 2007. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/publicacoeshttp://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/t_Tabagismo.pdf. Acesso em: 03 abr. 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **29 de agosto - Dia Nacional de Combate ao Fumo**. 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncf/2015/>. Acesso em: 09 jan. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Tobacco smoke and involuntary smoking**, Vol. 83. World Health Organization. Lyon: IARC, 2004. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2014.

- ITO, H. *et al.* Monoamine oxidase polymorphisms and smoking behaviour in Japanese. **Pharmacogenetics**, v. 13, n. 2, p. 73–79, fev. 2003.
- JAMROZIK, K. Estimate of deaths attributable to passive smoking among UK adults: database analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 330, n. 7495, p. 812, 9 abr. 2005.
- JICK, H.; PORTER, J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. **Lancet**, v. 1, n. 8026, p. 1354–1355, 25 jun. 1977.
- JIN, Y. *et al.* Association between monoamine oxidase gene polymorphisms and smoking behaviour in Chinese males. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**, v. 9, n. 5, p. 557–564, out. 2006.
- KARNATH, B. Smoking cessation. **The American Journal of Medicine**, v. 112, n. 5, p. 399–405, 1 abr. 2002.
- KIRCHENCHTEJN C, CHATKIN JM. Dependência da nicotina. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2004;30 (Supl 2):S11-S18. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000084&pid=S1806-3713200700050001100002&lng=en>. Acesso em: 21 jun. 2014.
- KREEK, M. J.; NIELSEN, D. A.; LAFORGE, K. S. Genes associated with addiction: alcoholism, opiate, and cocaine addiction. **Neuromolecular Medicine**, v. 5, n. 1, p. 85–108, 2004.
- KRIZ, P.; BOBAK, M.; KRIZ, B. Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal disease in children: a population based case-control study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 83, n. 2, p. 117–121, ago. 2000.
- KUPER, H. *et al.* Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. **International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer**, v. 85, n. 4, p. 498–502, 15 fev. 2000.
- LERMAN, C. *et al.* Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. **Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association**, v. 18, n. 1, p. 14–20, jan. 1999.
- LEWIS, A.; MILLER, J. H.; LEA, R. A. Monoamine oxidase and tobacco dependence. **Neurotoxicology**, v. 28, n. 1, p. 182–195, jan. 2007.
- MALBERGIER, A.; OLIVEIRA, JR, H. P. DA. Dependência de tabaco e comorbidade psiquiátrica. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 5, p. 276–282, out. 2005.
- MANOR, I. *et al.* Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA). **Molecular Psychiatry**, v. 7, n. 6, p. 626–632, 2002.
- MCLAUGHLIN, J. K. *et al.* International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. **International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer**, v. 60, n. 2, p. 194–198, 17 jan. 1995.
- MEISER, J.; WEINDL, D.; HILLER, K. Complexity of dopamine metabolism. **Cell Communication and Signaling**, v. 11, n. 1, p. 34, 2013.

- MITROUSKA, I.; BOULOUKAKI, I.; SIAFAKAS, N. M. Pharmacological approaches to smoking cessation. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 20, n. 3, p. 220–232, 2007.
- MONTEIRO, C. A. *et al.* Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n. 7, p. 527–534, jul. 2007.
- MUNAFÒ, M. *et al.* The genetic basis for smoking behavior: a systematic review and meta-analysis. **Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco**, v. 6, n. 4, p. 583–597, ago. 2004.
- MUNAFÒ, M. R. *et al.* Association of COMT Val108/158Met Genotype and Cigarette Smoking in Pregnant Women. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 13, n. 2, p. 55–63, 1 fev. 2011.
- MUÑOZ, P. *et al.* Dopamine Oxidation and Autophagy. **Parkinson's Disease**, v. 2012, p. 1–13, 2012.
- NEDIC, G. *et al.* Association study of a functional catechol-o-methyltransferase polymorphism and smoking in healthy Caucasian subjects. **Neuroscience Letters**, v. 473, n. 3, p. 216–219, abr. 2010.
- NESTLER, E. J. Is there a common molecular pathway for addiction? **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 11, p. 1445–1449, nov. 2005.
- NISHIMURA, A. L. *et al.* Monoamine oxidase a polymorphism in Brazilian patients: risk factor for late-onset Alzheimer's disease? **Journal of molecular neuroscience: MN**, v. 27, n. 2, p. 213–217, 2005.
- NISHIOKA, S. A. *et al.* O papel do polimorfismo funcional VNTR da região promotora do gene MAOA nos transtornos psiquiátricos. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 38, n. 1, p. 34–42, 2011.
- NORDENBERG, D. The Effect of Cigarette Smoking on Hemoglobin Levels and Anemia Screening. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 264, n. 12, p. 1556, 26 set. 1990.
- OTSUKA, R. *et al.* Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. **JAMA**, v. 286, n. 4, p. 436–441, 25 jul. 2001.
- PAAVOLA, M.; VARTIAINEN, E.; HAUKKALA, A. Smoking, alcohol use, and physical activity: a 13-year longitudinal study ranging from adolescence into adulthood. **The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine**, v. 35, n. 3, p. 238–244, set. 2004.
- PASSAMONTI, L. *et al.* Monoamine oxidase-a genetic variations influence brain activity associated with inhibitory control: new insight into the neural correlates of impulsivity. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 4, p. 334–340, 15 fev. 2006.
- PESQUISA ESPECIAL DE TABAGISMO (Petab). Relatório Brasil. Ministério da Saúde/Instituto nacional de câncer. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_especial_tabagismo_petab.pdf>. Acesso em: 07 jan. 2016.
- PILIGUIAN, M. *et al.* Novel CYP2A6 variants identified in African Americans are associated with slow nicotine metabolism in vitro and in vivo. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 24, n. 2, p. 118–128, fev. 2014.
- PINTO, D. DA S.; RIBEIRO, S. A. Variáveis relacionadas à iniciação do tabagismo entre estudantes do ensino médio de escola pública e particular na cidade de Belém - PA. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 5, p. 558–564, out. 2007.

- PINTO, M.; UGÁ, M. A. D. Os custos de doenças tabaco-relacionadas para o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 6, p. 1234–1245, jun. 2010.
- POLESEL, J. *et al.* Tobacco smoking and the risk of upper aero-digestive tract cancers: A reanalysis of case-control studies using spline models. **International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer**, v. 122, n. 10, p. 2398–2402, 15 maio 2008.
- RENDU, F. *et al.* Smoking related diseases: the central role of monoamine oxidase. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 8, n. 1, p. 136–147, jan. 2011.
- RILEY, L. K.; RUPERT, J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. **American Family Physician**, v. 92, n. 11, p. 1004–1011, 1 dez. 2015.
- ROSEMBERG, J.; INCA. **Nicotina Droga Universal**. São Paulo: SES/CVE, 2003.
- SABOL, S. Z.; HU, S.; HAMER, D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. **Human Genetics**, v. 103, n. 3, p. 273–279, set. 1998.
- SAMBROOK, J. **Molecular cloning: a laboratory manual**. 3rd ed ed. Cold Spring Harbor, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.
- SCHMIDT, L. G. *et al.* Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)**, v. 107, n. 6, p. 681–689, 2000.
- SCHMITZ, N.; KRUSE, J.; KUGLER, J. Disabilities, Quality of Life, and Mental Disorders Associated With Smoking and Nicotine Dependence. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 9, p. 1670–1676, set. 2003.
- SHAM, A. S. K. *et al.* The effects of tobacco use on oral health. **Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi / Hong Kong Academy of Medicine**, v. 9, n. 4, p. 271–277, ago. 2003.
- SHARMA, R. *et al.* Nicotine administration in the wake-promoting basal forebrain attenuates sleep-promoting effects of alcohol. **Journal of Neurochemistry**, v. 135, n. 2, p. 323–331, out. 2015.
- SJÖDAHL, K. *et al.* Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. **International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer**, v. 120, n. 1, p. 128–132, 1 jan. 2007.
- SULLIVAN, P. F.; KENDLER, K. S. The genetic epidemiology of smoking. **Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco**, v. 1 Suppl 2, p. S51–57; discussion S69–70, 1999.
- SURIYAPROM, K.; TUNGTRONGCHITR, R.; HARNROONGROJ, T. Impact of COMT Val 108/158 Met and DRD2 Taq1B gene polymorphisms on vulnerability to cigarette smoking of Thai males. **Journal of molecular neuroscience: MN**, v. 49, n. 3, p. 544–549, mar. 2013.
- TANG, D. *et al.* Association between carcinogen-DNA adducts in white blood cells and lung cancer risk in the physicians health study. **Cancer Research**, v. 61, n. 18, p. 6708–6712, 15 set. 2001.
- TANG, X. *et al.* Gene-gene interactions of CYP2A6 and MAOA polymorphisms on smoking behavior in Chinese male population. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 19, n. 5, p. 345–352, maio 2009.
- TAVARES, B. F.; BÉRIA, J. U.; LIMA, M. S. DE. Fatores associados ao uso de drogas entre adolescentes escolares. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 6, p. 787–796, dez. 2004.

TAYLOR, R.; NAJAFI, F.; DOBSON, A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. **International Journal of Epidemiology**, v. 36, n. 5, p. 1048–1059, out. 2007.

THE NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION ADVANCES SCIENCE AND HEALTH BY PROVIDING ACCESS TO BIOMEDICAL AND GENOMIC INFORMATION (NCBI-GENE) 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4128>>. Acesso em 24 jun. 2014.

TOCHIGI, M. *et al.* Association study of monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase genes with smoking behavior. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 17, n. 10, p. 867–872, out. 2007.

TRUE, W. R. *et al.* Genetic and environmental contributions to smoking. **Addiction (Abingdon, England)**, v. 92, n. 10, p. 1277–1287, out. 1997.

VIEGAS, C. A. DE A. Formas não habituais de uso do tabaco. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 1069–1073, dez. 2008.

VIGITEL BRASIL 2006: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <http://www.prosaude.org/publicacoes/diversos/vigitel_2006_brasil.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2014.

VIGITEL BRASIL 2014: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014>.pdf. Acesso em: 17 abr. 2014.

VINEIS, P. *et al.* Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 330, n. 7486, p. 277, 5 fev. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global status report on non communicable diseases, 2010. **World Health Organization**, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/>. Acesso em: 01 abr. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The empower package. Geneva. **World Health Organization**, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/>. Acesso em: 01 abr. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The Tobacco Atlas. **World Health Organization**, Geneva 2002. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/tobacco_atlas/en/>. Acessado em: 01/04/2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tobacco or health: a global status report. **World Health Organization**, Geneva 1997. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/handle/10665/41922>>. Acesso em: 01/04/2014

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. **World Health Organization**, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/>. Acesso em: 01 abr. 2014.

WIESBECK, G. A. *et al.* A functional polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene is associated with the cigarette smoking quantity in alcohol-dependent heavy smokers. **Neuropsychobiology**, v. 53, n. 4, p. 181–185, 2006.

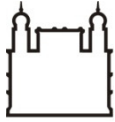
WONNACOTT, S.; SIDHPURA, N.; BALFOUR, D. J. Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 53–59, fev. 2005.

XU, X. *et al.* Association study between the monoamine oxidase A gene and attention deficit hyperactivity disorder in Taiwanese samples. **BMC psychiatry**, v. 7, p. 10, 2007.

YANG, X. *et al.* Association between monoamine oxidase gene polymorphisms and smoking behavior: A meta-analysis. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 153, p. 350–354, ago. 2015.

10 APÊNDICES

10.1 APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O Sr. está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “O polimorfismo VNTR MAOA-u como fator de susceptibilidade ao tabagismo”, desenvolvida sob coordenação do Drº Josino Costa Moreira, pesquisador do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana - CESTEh, que é um departamento dedicado à saúde do trabalhador da Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP, da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ.

O Sr. foi selecionado porque é um trabalhador da Dirac do sexo masculino, maior de idade (com idade igual ou superior a 18 anos). Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento pode desistir de participar e retirar o seu consentimento. Sua recusa não trará prejuízo em sua relação com os pesquisadores ou com a Instituição.

O objetivo desse estudo é verificar nos indivíduos participantes da pesquisa uma possível sensibilidade ao tabagismo através da análise do polimorfismo do gene Monoaminoxidase A.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder perguntas de um roteiro de entrevista, que será feita individualmente por um membro da equipe de pesquisa, e fornecer uma amostra de sangue, que será coletada por um profissional treinado. O tempo de duração da entrevista é de aproximadamente 20 minutos, e da coleta de sangue de aproximadamente 5 minutos.

O sangue será coletado em tubos a vácuo com anticoagulante e com agulhas descartáveis, num total de 5 mL (aproximadamente uma colher de sopa). Um ligeiro desconforto acontecerá na coleta de sangue (semelhante à picada de um inseto), com pequena ardência no lugar onde este foi coletado. As amostras de sangue serão utilizadas exclusivamente para as análises do projeto, ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/ENSP, ao final dos quais serão descartadas. As entrevistas serão transcritas e armazenadas, em arquivos digitais, mas somente terão acesso às mesmas a equipe de pesquisa.

Os riscos relacionados à sua participação na pesquisa – além do desconforto provocado pela coleta de sangue – referem-se à sua identificação como informante. Para evitar esta situação, as informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa, e o

material será armazenado em local seguro. Os investigadores se obrigam a não revelar sua identidade em qualquer publicação resultante deste estudo.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

O benefício relacionado à sua participação refere-se à possibilidade de contribuir para pesquisa científica a partir do aprofundamento do conhecimento das bases genéticas relacionadas ao tabagismo, o que pode colaborar para o desenvolvimento de estratégias de cessação (parar de fumar) mais eficientes, considerando as diferenças entre indivíduos. Além disso, cada participante realizará um hemograma completo.

No final da pesquisa, os laudos contendo os resultados individuais serão entregues, em mãos, em envelopes lacrados a cada participante.

Ao final da pesquisa será gerado um relatório com os resultados coletivos da pesquisa (não os individuais) o qual será apresentado aos participantes da pesquisa e entregue aos gestores da Dirac.

O Sr. receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, e do CEP, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo participante da pesquisa e pelo pesquisador responsável (ou pessoa por ele delegada e sob sua responsabilidade), com ambas as assinaturas apostas na última página.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Assinatura do Pesquisador Responsável

Contato com o pesquisador responsável:

Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana

Fundação Oswaldo Cruz

Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - CEP: 22610-142

josinocm@fiocruz.br fone: (21) 2598-2967

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Nome do sujeito da pesquisa: _____.

Em caso de dúvida entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP:

Rua Leopoldo Bulhões, 1480 – Térreo – Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ.

CEP: 21.041-210

Tel e Fax - (21) 25982863

e-mail: cep@ensp.fiocruz.br

<http://www.ensp.fiocruz.br/etica>

B. Histórico de Doenças.

B1. O senhor recebeu diagnóstico por um médico com alguma dessas doenças/ problemas de saúde?

	Idade em que foi diagnosticado
<input type="checkbox"/> Alergia	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Acidente Vascular Cerebral (<i>Derrame</i>)	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Infarto ou Ataque Cardíaco	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Diabetes	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Doença de Olhos (<i>ex: Catarata</i>)	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular (<i>ex: Hipertensão</i>)	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Doença de Fígado (<i>ex: Hepatite</i>)	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Doenças de Estômago/Intestino (<i>ex: Úlcera</i>)	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Doença Renal	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Doenças Pulmonares (<i>ex: bronquite; asma; doença obstrutiva pulmonar crônica; enfisema pulmonar</i>)	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Câncer (<i>especifique</i>) _____	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> outros (<i>especifique</i>) _____	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.

B2. Algum familiar em primeiro grau apresentou câncer?

Não. *Passe para a questão C1.* Sim Não sabe/Não respondeu. *Passe para a questão C1.*

B3. Tipo de familiar:

	Local ou tipo de câncer:		Local ou tipo de câncer:
<input type="checkbox"/> Mãe		<input type="checkbox"/> Tio Materno Sanguíneo	
<input type="checkbox"/> Pai		<input type="checkbox"/> Tia Paterna Sanguínea	
<input type="checkbox"/> Irmão		<input type="checkbox"/> Tio Materno Sanguíneo	
<input type="checkbox"/> Irmã		<input type="checkbox"/> Avó Materna	
<input type="checkbox"/> Filho		<input type="checkbox"/> Avô Materno	
<input type="checkbox"/> Filha		<input type="checkbox"/> Avó Paterna	
<input type="checkbox"/> Tia Materna Sanguínea		<input type="checkbox"/> Avô Paterno	

Rubrica do Entrevistador: _____

Rubrica do Entrevistado: _____

C. Status Tabagista

C1. O senhor fuma ou já fumou algum produto de tabaco? (*cigarro industrializado, cigarro de palha ou enrolado à mão, cigarro de cravo ou bali, bidis ou cigarros indianos, cachimbo, charuto ou cigarrilha, narguilé, outros*)
 Não. Nunca fumou. *Passa para questão D1.* Sim.

C2. Somando todos os cigarros que já fumou a vida inteira o total chega a 5 maços ou 100 cigarros?
 Não. Não chega a 5 maços ou 100 cigarros. *Passa para questão D1.*
 Sim. Chega a 5 maços ou 100 cigarros.

C3. O senhor fuma atualmente ou fumou só no passado?
 Fuma atualmente. *Passa para questão E1.*
 Fumei no passado.

C4. Há quanto tempo o senhor parou de fumar?
 dias semanas meses anos.
 Há menos de 1 ano. *Passa para questão E1.*
 Há 1 ano ou mais. *Passa para questão F1.*

D. Nunca Fumante (*indivíduos que nunca fumaram ou fumaram menos de 100 cigarros durante toda a vida*)

D1. Em relação à bebidas alcoólicas, o senhor bebe ou já bebeu? Não sabe/Não respondeu.
 Não. Nunca bebeu. *Passa para questão D3.*
 Sim. Só no passado. Idade Início | Idade Término
 Sim. Ainda bebe. Idade Início

D2. Com que frequência o senhor bebe ou bebia?
 Diariamente Semanalmente
 Quinzenalmente Mensalmente
 Em eventos e festas Não sabe/Não respondeu.

D3. Com que frequência o senhor bebe café? Nunca
 Não sabe/Não respondeu.

Diariamente
 Quantas vezes ao dia:

Semanalmente
 Quantas vezes por semana:

Mensalmente
 Quantas vezes por mês:

D4. O senhor foi diagnosticado por um médico com alguma desordem psiquiátrica?

	Idade quando foi diagnosticado:		Idade quando foi diagnosticado:
<input type="checkbox"/> Depressão	<input type="text"/> <input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> TOC (<i>Transtorno Obsessivo Compulsivo</i>)	<input type="text"/> <input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Déficit de atenção	<input type="text"/> <input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> Transtorno Bipolar	<input type="text"/> <input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Hiperatividade	<input type="text"/> <input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> Outra _____	<input type="text"/> <input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Ansiedade	<input type="text"/> <input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="text"/> <input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Transtorno do Pânico	<input type="text"/> <input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.		

D5. Faz uso de algum medicamento regularmente? Não Sim (*específico*) _____
 Não sabe/Não respondeu.

D6. O senhor convive ou conviveu com fumantes?
 Sim. Em casa.
 Sim. No trabalho.
 Sim. Com os amigos.
 Não

Que idade você tinha quando começou a conviver com o fumante?
 anos. Não sabe/Não respondeu.
 anos. Não sabe/Não respondeu.
 anos. Não sabe/Não respondeu.

Que idade você tinha quando parou de conviver com o fumante?
 anos. Atualmente. Não sabe/Não respondeu.
 anos. Atualmente. Não sabe/Não respondeu.
 anos. Atualmente. Não sabe/Não respondeu.

*Fim do questionário.
 Obrigada por sua participação em nossa pesquisa.*

Rubrica do Entrevistador: _____

Rubrica do Entrevistado: _____

E. Fumante Atual *(indivíduos que já fumaram 100 ou mais cigarros durante a vida e fumam atualmente ou pararam de fumar a menos de 1 ano)*

E1. Qual tipo de produto de tabaco o senhor já fez uso?	Idade de início:	Idade de Término Fuma Atualmente
<input type="checkbox"/> Cigarro industrializado	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Cigarro de palha ou enrolado a mão	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Cigarros de cravo ou de Bali	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Bidis ou cigarros indianos	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Cachimbo	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Narguilé	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> outros (especifique) _____	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.

Teste de Dependência Nicotínica de Fagerström (FTDN)

E2. Quanto tempo você demora para fumar seu primeiro cigarro depois de se levantar pela manhã?

- menos de 5 minutos (3 ponto) 6 a 30 minutos (2 pontos)
 31 a 60 minutos (1 ponto) mais de 60 minutos (0 ponto)

E3. Para você é difícil abster-se e não fumar naqueles lugares onde está proibido?
(por exemplo: um hospital, biblioteca, igreja, ônibus etc.)
 Sim (1 ponto) Não (0 ponto)

E4. Se tivesse de escolher, que cigarro lhe custaria mais deixar de fumar?
 o primeiro do dia (1 ponto)
 qualquer outro (0 ponto)

E5. Quantos cigarros você fuma por dia?
 ___ Cigarros por dia.
 10 ou menos (0 ponto) 11 a 20 (1 ponto)
 21 a 30 (2 pontos) 31 ou mais (3 ponto)

E6. Habitualmente você fuma mais durante as primeiras horas do dia que durante o resto do dia?
 Sim (1 ponto)
 Não (0 ponto)

E7. Você fuma estando doente na cama? Sim (1 ponto) Não (0 ponto)

Resultado do Teste - Pontuação Classificação: 0 a 2 Pontos Muito Baixa | 3 a 4 Pontos Baixa | 5 a 6 Pontos Moderada | 6 a 7 Pontos Alta | 8 a 10 Pontos Muito Alta

E8. Como o senhor começou a fumar?
 Influência dos amigos Modismo
 Influência dos pais Vontade própria
 Efeito da propaganda Outros _____
 Não sabe/Não respondeu

E9. O senhor já tentou parar de fumar alguma vez?
 Sim
 Não. *Passar para questão E12.*
 Não sabe/Não respondeu. *Passar para questão E12.*

E10. Quantas vezes o senhor já tentou parar de fumar?

___ vezes. Não sabe/Não respondeu.

Rubrica do Entrevistador: _____

Rubrica do Entrevistado: _____

E11. Pensando nas ocasiões que tentou parar de fumar, qual procedimento usou para tentar deixar de fumar? <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu	Tempo máximo que permaneceu sem fumar usando o respectivo procedimento:
<input type="checkbox"/> Nenhum. Não usou nenhum procedimento. Vontade própria.	<input type="text"/> anos <input type="text"/> meses <input type="text"/> semanas <input type="text"/> dias. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Aconselhamento por profissional de saúde incluindo clínicas de cessação de fumar e grupo de apoio.	<input type="text"/> anos <input type="text"/> meses <input type="text"/> semanas <input type="text"/> dias. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Reposição de nicotina com: adesivo, pastilha, spray, inalador ou goma de mascar.	<input type="text"/> anos <input type="text"/> meses <input type="text"/> semanas <input type="text"/> dias. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Outros medicamentos com receita médica. (especifique) _____.	<input type="text"/> anos <input type="text"/> meses <input type="text"/> semanas <input type="text"/> dias. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Homeopatia, acupuntura	<input type="text"/> anos <input type="text"/> meses <input type="text"/> semanas <input type="text"/> dias. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Chás, ervas ou plantas medicinais.	<input type="text"/> anos <input type="text"/> meses <input type="text"/> semanas <input type="text"/> dias. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Algum outro procedimento. (especifique) _____.	<input type="text"/> anos <input type="text"/> meses <input type="text"/> semanas <input type="text"/> dias. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu

E12. Em relação à bebidas alcoólicas, o senhor bebe ou já bebeu? <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	E13. Com que frequência o senhor bebe ou bebia?
<input type="checkbox"/> Não. Nunca bebeu. <i>Passa para questão E14.</i>	<input type="checkbox"/> Diariamente <input type="checkbox"/> Semanalmente
<input type="checkbox"/> Sim. Só no passado. Idade Início <input type="text"/> Idade Término <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Quinzenalmente <input type="checkbox"/> Mensalmente
<input type="checkbox"/> Sim. Ainda bebe. Idade Início <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Em eventos e festas <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.

E14. Com que frequência o senhor bebe café? <input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Diariamente	<input type="checkbox"/> Semanalmente	<input type="checkbox"/> Mensalmente
<input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	Quantas vezes ao dia: <input type="text"/>	Quantas vezes por semana: <input type="text"/>	Quantas vezes por mês: <input type="text"/>

E15. O senhor foi diagnosticado por um médico com alguma desordem psiquiátrica?

	Idade quando foi diagnosticado:		Idade quando foi diagnosticado:
<input type="checkbox"/> Depressão	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> TOC (Transtorno Obsessivo Compulsivo)	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Déficit de atenção	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> Transtorno Bipolar	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Hiperatividade	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> Outra _____	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Ansiedade	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Transtorno do Pânico	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.		

E16. Faz uso de algum medicamento regularmente? Não Sim (especifique) _____
 Não sabe/Não respondeu.

E17. O senhor convive ou conviveu com fumantes?	Que idade você tinha quando começou a conviver com o fumante?	Que idade você tinha quando parou de conviver com o fumante?
<input type="checkbox"/> Sim. Em casa.	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Sim. No trabalho.	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Sim. Com os amigos.	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="text"/> anos. <input type="checkbox"/> Atualmente. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Não		

Fim do questionário.
Obrigada por sua participação em nossa pesquisa.

Rubrica do Entrevistador: _____

Rubrica do Entrevistado: _____

F. Ex-fumante *(indivíduos que já fumaram pelo menos 100 cigarros durante toda a vida, mas pararam de fumar a pelo menos 1 ano)*

F1. Qual tipo de produto de tabaco o senhor já fez uso?	Idade de início:	Idade de Término
<input type="checkbox"/> Cigarro industrializado	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Cigarro de palha ou enrolado a mão	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Cigarros de cravo ou de Bali	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Bidis ou cigarros indianos	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Cachimbo	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Narguilê	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> outros (especifique) _____	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	___ anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.

F2. Como o senhor começou a fumar?

- Influência dos amigos Influência dos pais Modismo Não sabe/Não respondeu
 Vontade própria Efeito da propaganda Outros _____

F3. Pensando nessa ocasião atual, em que o senhor parou de fumar. O senhor usou algum procedimento para deixar de fumar?

- Nenhum. Não usou nenhum procedimento. Vontade própria. Atualmente.
 Aconselhamento por profissional de saúde incluindo clínicas de cessação de fumar e grupo de apoio. Atualmente.
 Reposição de nicotina com: adesivo, pastilha, spray, inalador ou goma de mascar. Atualmente.
 Outros medicamentos com receita médica? (especifique) _____ Atualmente.
 Homeopatia, acupuntura. Atualmente.
 Chás, ervas ou plantas medicinais? Atualmente.
 Algum outro procedimento? (especifique) _____ Atualmente.

F4. No passado, o senhor já havia tentado parar de fumar alguma vez?

- Sim Não. *Passar para questão F7.* Não sabe/Não respondeu. *Passar para questão F7.*

F5. Quantas vezes?

- ___ [Não sabe/Não respondeu.

F6. Pensando nas ocasiões que tentou parar de fumar, qual procedimento usou para tentar deixar de fumar?	Tempo máximo que permaneceu sem fumar usando o respectivo procedimento:
<input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu	
<input type="checkbox"/> Nenhum. Não usou nenhum procedimento. Vontade própria.	___ anos ___ meses ___ semanas ___ dias. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Aconselhamento por profissional de saúde incluindo clínicas de cessação de fumar e grupo de apoio.	___ anos ___ meses ___ semanas ___ dias. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Reposição de nicotina com: adesivo, pastilha, spray, inalador ou goma de mascar.	___ anos ___ meses ___ semanas ___ dias. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Outros medicamentos com receita médica. (especifique) _____.	___ anos ___ meses ___ semanas ___ dias. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Homeopatia, acupuntura	___ anos ___ meses ___ semanas ___ dias. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Chás, ervas ou plantas medicinais.	___ anos ___ meses ___ semanas ___ dias. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Algum outro procedimento. (especifique) _____.	___ anos ___ meses ___ semanas ___ dias. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu

Rubrica do Entrevistador: _____

Rubrica do Entrevistado: _____

F7. Em relação à bebidas alcoólicas, o senhor bebe ou já bebeu? Não sabe/Não respondeu.
 Não. Nunca bebeu. *Passa para questão F9.*
 Sim. Só no passado. Idade Início [] [] | Idade Término [] []
 Sim. Ainda bebe. Idade Início [] []

F8. Com que frequência o senhor bebe ou bebia?
 Diariamente Semanalmente
 Quinzenalmente Mensalmente
 Em eventos e festas Não sabe/Não respondeu.

F9. Com que frequência o senhor bebe café? Nunca Diariamente
 Não sabe/Não respondeu. Quinzenalmente Semanalmente Mensalmente
 Não sabe/Não respondeu. Quantas vezes ao dia: [] [] Quantas vezes por semana: [] [] Quantas vezes por mês: [] []

F10. O senhor foi diagnosticado por um médico com alguma desordem psiquiátrica?

	Idade quando foi diagnosticado:		Idade quando foi diagnosticado:
<input type="checkbox"/> Depressão	[] [] anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> TOC (Transtorno Obsessivo Compulsivo)	[] [] anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Déficit de atenção	[] [] anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> Transtorno Bipolar	[] [] anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Hiperatividade	[] [] anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> Outra _____	[] [] anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Ansiedade	[] [] anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	<input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.	[] [] anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.
<input type="checkbox"/> Transtorno do Pânico	[] [] anos. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu.		

E11. Faz uso de algum medicamento regularmente? Não Sim (especifique) _____
 Não sabe/Não respondeu.

E12. O senhor convive ou conviveu com fumantes?
 Sim. Em casa. Não sabe/Não respondeu.
 Sim. No trabalho. Não sabe/Não respondeu.
 Sim. Com os amigos. Não sabe/Não respondeu.
 Não

Que idade você tinha quando começou a conviver com o fumante?
 [] [] anos. Não sabe/Não respondeu.
 [] [] anos. Não sabe/Não respondeu.
 [] [] anos. Não sabe/Não respondeu.

Que idade você tinha quando parou de conviver com o fumante?
 [] [] anos. Atualmente. Não sabe/Não respondeu.
 [] [] anos. Atualmente. Não sabe/Não respondeu.
 [] [] anos. Atualmente. Não sabe/Não respondeu.

Fim do questionário.
Obrigada por sua participação em nossa pesquisa.

Rubrica do Entrevistador: _____

Rubrica do Entrevistado: _____