

**KEYLA MEDEIROS MAIA SILVA**

**Tabagismo: avaliação da associação com experiências  
adversas na infância e polimorfismo genético em uma  
comunidade universitária brasileira**

Versão Corrigida

A versão original se encontra disponível na Biblioteca do Programa de Pós-Graduação da disciplina de Pneumologia e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof.Dr. Ubiratan de Paula Santos

São Paulo

2020

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Keyla Medeiros Maia  
Tabagismo : avaliação da associação com  
experiências adversas na infância e polimorfismo  
genético em uma comunidade universitária brasileira  
/ Keyla Medeiros Maia Silva. -- São Paulo, 2020.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Pneumologia.  
Orientador: Ubiratan de Paula Santos.

Descritores: 1.Polimorfismo genético 2.Genética  
3.Família 4.Relações familiares 5.Maus-tratos  
infantis 6.Tabagismo 7. Dependência à nicotina

USP/FM/DBD-228/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico essa tese ao que me amou primeiro,  
o Grande Eu Sou, Hayah!

## AGRADECIMENTOS

Agradecer! Palavra simples, de extrema eficácia, complexa, reflexiva e absolutamente necessária! Tenho muito a agradecer.

Em primeiro lugar à Deus, o grande construtor da minha vida, tendo chegado aqui com tantas oportunidades, recursos e honra! Gratidão eterna!

Ao meu esposo, Geraldo Messias Santos da Silva, companheiro apoiador silencioso, parceiro confiável. Muita paciência e sem cobranças nos muitos finais de semana que fiquei debruçada sobre este trabalho. Nos nossos 34 anos de casamento, deixo minha admiração, respeito, gratidão e amor!

Aos meus filhos Davi e Débora Maia Silva, motivo de honra e alegria!

À minha nora Gabriela Peterli Canal, que tem conquistado meu coração!

À minha mãe abençoadora, Léria Maria Medeiros, que sempre me apoiou em meus projetos.

Ao meu pai, Elmir Guimarães Maia, que deixou o exemplo de sempre estar estudando. Saudades!

Aos meus irmãos Lerita e Marcus Vinícius pelos laços de amor que nos unem!

À minha irmã Mayne Medeiros Maia e meu sobrinho Lucas Maia Campos por todo carinho que sempre me receberam em São Paulo!

Às minhas tias Miriam Ângela Medeiros e Marta Medeiros de Freitas pelo carinho, atenção e apoio.

Ao Prof. Eduardo Delamônica por ter acreditado neste projeto quando ainda estava nascendo.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Delma Perpétua Oliveira de Souza pelo estímulo e apoio inabaláveis!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ubiratan de Paula Santos, pela coordenação tranquila deste trabalho, com intervenções objetivas, expressando atenção e zelo.

Ao Laboratório Exame, através do Dr. Rubens Redivo, pela amizade, orientações técnicas e financiamento da coleta sanguínea.

Ao Prof. Dr. Cor Jesus, pelo apoio incondicional traduzido pela realização da análise estatística da pesquisa.

Ao querido Prof. Dr. Noé Zamel, um ser humano admirável que tive a oportunidade de conhecer! Obrigada por todo apoio e carinho que recebi nos seis meses de convivência em Toronto. Eterna saudade!

Ao Prof. Peter Selby por acreditar e expressar seu apoio participando do meu primeiro artigo.

Ao Prof. Dr. Alexandre da Costa Pereira pela participação na orientação genética deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Alberto Cukier pelo confiança em mim depositada.

Aos alunos da medicina da UFMT, Alexandre Figueiredo Zobiolo, Marina De La Cruz Mota, Raissa Carolina de Assis Pinheiro, Vitor Hiroshi Nunes Motizuki e Wemerson José Correa de Oliveira pelo apoio na coleta de dados da tese.

Às amigas Carmosina Carlson, Iraídes Vasconcelos, Elza Prado, Adriana Rocha, Marlene Pinheiro Lopes e Jamila Arantes Faria pelo apoio expresso através de suas orações.

“Não precisa ter pressa. Não há necessidade de brilhar. Não precisa ser ninguém além de si mesmo”

Virgínia Woolf

## RESUMO

Silva KMM. *Tabagismo: avaliação da associação com experiências adversas na infância e polimorfismo genético em uma comunidade universitária brasileira* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Tabagismo foi responsável por 8,1 milhões (11,5%) dos óbitos globais em 2017. Estudos demonstram que a família pode ser um fator de risco ou de proteção associada a dependência à nicotina. Por outro lado, tem sido cada vez mais abordado o papel do perfil genético envolvido na drogadição. **Objetivo:** avaliar associação entre tabagismo, experiências adversas na infância (ACE) e polimorfismo genético, em uma comunidade universitária brasileira. **Métodos:** Estudo caso-controle, com amostra aleatória formada por alunos e funcionários de uma universidade brasileira. Dois grupos, fumantes e não fumantes, 551 participantes em cada grupo. Foram aplicados questionários sobre dados sociodemográficos, dependência à nicotina e quanto às experiências adversas na infância, e coletado sangue para estudo genético, através do Genoma Wide Association Studies (GWAS). Os polimorfismos da pesquisa foram selecionados de duas formas: a) a partir da análise de associação pelo GWAS; b) a partir da revisão de literatura. Esses últimos foram submetidos às análises univariadas, multivariadas e de interação com as escalas de experiências adversas na infância. **Resultados:** a) **análise multivariada** mostrou associação do tabagismo com variáveis sociodemográficas, quanto às experiências adversas na infância e polimorfismos: a1) ter religião como fator de proteção; a2) ser aluno universitário como fator de risco; a3) possuir relacionamento disfuncional com o pai e/ou com a mãe como fator de risco; a4) conviver com pai e/ou com a mãe usuários de substância psicoativa (SPA) como fator de risco; a5) ser portador do genótipo rs2947411:GA como fator de proteção; a6) ser portador do genótipo rs35438712:TT como fator de proteção; a7) ser portador do genótipo rs4532:CC como fator de risco; b) **análise de associação pelo GWAS** sugeriu associação do tabagismo com polimorfismos: b1) rs1403454; b2) rs12680491; b3) rs138826204; b4) rs138444739; b5) rs261871; b6) rs10129927; b7) rs113043828; b8) rs; rs20069527; c) **análise de interação** entre polimorfismos e variáveis ACE, tanto resultando em proteção, quanto em risco para o tabagismo, entre as quais destacamos: portadores do polimorfismo rs1937455-GA, que conviveram

com mães usuárias de SPA, chance OR=0,44, (IC95%=0,20-0,94); portadores do polimorfismo rs1514175-GA, vítimas de abuso sexual, chance OR=2,52, (IC95%=1,09-5,79); portadores do polimorfismo rs12616219-AC e que vivenciaram disfunção no relacionamento paterno, chance OR=2,78, (IC95%=1,36-5,67); portadores do polimorfismo rs6724928-CC e que vivenciaram abuso físico paterno, chance OR=0,49, (IC95%=0,02-0,95); portadores do polimorfismo rs4423615-AA que vivenciaram disfunção no relacionamento com a mãe, chance OR=6,25, (IC95%=1,14-34,15); portadores do polimorfismo rs4423615-AG que passaram pela experiência de negligência física, chance OR=14,81, (IC95%=2,84-77,29); portadores polimorfismo rs35438712-CC que vivenciaram abuso físico paterno, chance OR=7,39, (IC95%=1,39-39,4). **Conclusão:** Os achados da nossa pesquisa confirmam a multifatorialidade do tabagismo, através da associação com experiências adversas na infância e polimorfismos genéticos, não só como fatores independentes, mas também em interação, tanto aumentando, quanto reduzindo o risco de tabagismo. Contribui também com evidências de associação de novos polimorfismos com o tabagismo.

Descritores: Polimorfismo genético; Genética; Família; Relações familiares; Maus-tratos infantis; Tabagismo; Dependência à nicotina.



## ABSTRACT

Silva KMM. *Smoking: evaluation of the association with adverse childhood experiences and genetic polymorphism in a Brazilian university community* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Smoking was responsible for 8.1 million (11.5%) of global deaths in 2017. Studies show that the family can be either a risk or protective factor associated with nicotine dependence. On the other hand, the role of the genetic profile involved in drug addiction has been increasingly studied. **Objective:** to evaluate the association between smoking, adverse childhood experiences (ACE) and genetic polymorphism, in a Brazilian university community. **Methods:** Case-control study with a random sample formed by students and employees of a Brazilian university. Two groups, smokers and non-smokers, 551 participants in each group. Questionnaires were applied on sociodemographic data, nicotine dependence and ACE, and blood was collected for genetic study through the Genome Wide Association Studies (GWAS). The research polymorphisms were selected in two ways: a) the analysis of association by GWAS; b) the literature review. The latter were submitted to univariate, multivariate and interaction analyzes with the scales of ACE. **Results:** a) multivariate analysis showed an association among smoking and sociodemographic variables, ACE, and polymorphisms: a1) having religion as a protective factor; a2) being a college student as a risk factor; a3) having a dysfunctional relationship with the father and / or the mother as a risk factor; a4) living with a father and / or mother who use psychoactive substances (SPA) as a risk factor; a5) bear the rs2947411: GA genotype as a protective factor; a6) bear the rs35438712: TT genotype as a protective factor; a7) bear the rs4532: CC genotype as a risk factor; b) analysis of association by GWAS suggested association of smoking with polymorphisms: b1) rs1403454; b2) rs12680491; b3) rs138826204; b4) rs138444739; b5) rs261871; b6) rs10129927; b7) rs113043828; b8) rs; rs20069527; c) analysis of the interaction between polymorphisms and ACE variables, both resulting in protection and risk for smoking, among which we highlight: carriers of the rs1937455-GA polymorphism, who lived with mothers using SPA, chance OR = 0.44, (95% CI = 0.20-0.94); carriers of the rs1514175-GA polymorphism, victims of sexual abuse, chance OR = 2.52, (95% CI = 1.09-5.79); carriers of the rs12616219-AC polymorphism and who experienced

dysfunction in the paternal relationship, chance OR = 2.78, (95% CI = 1.36-5.67); carriers of the rs6724928-CC polymorphism and who experienced physical paternal abuse, chance OR = 0.49, (95% CI = 0.02-0.95); carriers of the rs4423615-AA polymorphism who experienced dysfunction in the relationship with the mother, chance OR = 6.25, (95% CI = 1.14-34.15); carriers of the rs4423615-AG polymorphism who experienced physical negligence, chance OR = 14.81, (95% CI = 2.84-77.29); rs35438712-CC polymorphism carriers who experienced physical abuse by parents, chance OR = 7.39, (95% CI = 1.39-39.4). **Conclusion:** The findings of our research confirm the multifactorial nature of smoking, through the association with ACE, and genetic polymorphisms, not only as independent factors, but also in interaction, both increasing and reducing the risk of smoking. It also contributes with evidence of association of new polymorphisms with smoking.

Descriptors: Polymorphism, genetic; Genetics; Family; Family relations; Child abuse; Tobacco; Nicotine dependence.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Exposoma com seus três níveis de exposição	21
<b>Figura 2</b>	Produção mundial de fumo em folha 2005-2014	22
<b>Figura 3</b>	Anatomia do receptor nicotínico colinérgicos (nAChR)	26
<b>Figura 4</b>	Nicotina e sistema dopaminérgico mesocorticolímbico	27
<b>Figura 5</b>	Representação da interação da nicotina com os neuroreceptores acetilcolina, glutamato, GABA e dopamina na área tegmental ventral	28
<b>Figura 6</b>	Anatomia do sistema límbico	36
<b>Figura 7</b>	Representação da estrutura do gene	40
<b>Figura 8</b>	Diagrama de Venn mostrando a sobreposição da expressão dos genes codificadores de proteínas através do consórcio UniProt, Consensus Gene Consortium – CCDS e da análise transcriptômica baseada em sequenciamento do ARN	44
<b>Figura 9</b>	Representação da rede do grupo de genes de expressão específica	45
<b>Figura 10</b>	Representação dos tipos mais comuns de variações genéticas	46
<b>Figura 11</b>	Etapas do desenvolvimento da dependência às substâncias psicoativas	51
<b>Figura 12</b>	Diagrama de fluxo dos participantes da pesquisa	60
<b>Figura 13</b>	Esquema representativo dos três modelos genéticos utilizados para avaliar a associação da frequência alélica e genotípica dos polimorfismos com tabagismo	71
<b>Figura 14</b>	Histograma com análise de normalidade da idade de fumantes e não fumantes dos participantes da pesquisa	75
<b>Figura 15</b>	Representação gráfica da ancestralidade na população estudada	76
<b>Figura 16</b>	Gráfico Manhattan plot exibindo o resultado da análise de associação dos polimorfismos ao tabagismo pelo método GWAS	79

<b>Figura 17</b>	Gráfico de dispersão dos valores de significância (p), mostrando a distribuição observada versus a distribuição esperada	84
<b>Figura 18</b>	Representação do bloco de haplótipos do cromossoma 8	86
<b>Figura 19</b>	Representação do bloco de haplótipos do cromossoma 10	86
<b>Figura 20</b>	Representação dos blocos de haplótipos do cromossoma 11	87
<b>Figura 21</b>	Representação dos blocos de haplótipos do cromossoma 15	88
<b>Figura 22</b>	Representação dos blocos de haplótipos do cromossoma 19	89

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características sociodemográficas dos participantes	77
<b>Tabela 2</b>	Distribuição das escalas de avaliação das experiências adversas na infância quanto ao número e quanto às categorias analisadas	78
<b>Tabela 3</b>	Associação do tabagismo às variáveis sociodemográficas	90
<b>Tabela 4</b>	Associação do tabagismo às escalas de avaliação das experiências adversas na infância	91
<b>Tabela 5</b>	Associação do tabagismo aos polimorfismos que apresentaram significância estatística em pelo menos um dos modelos genéticos avaliados	93
<b>Tabela 6</b>	Associação do tabagismo aos haplótipos dos polimorfismos dos cromossomas 8,10,11,15 e 19	96
<b>Tabela 7</b>	Análises multivariadas entre tabagismo e variáveis sociodemográficas, experiências adversas na infância e polimorfismos genéticos	97
<b>Tabela 8</b>	Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE	106
<b>Tabela 1 Suplementar</b>	Relação dos tipos de produtos com nicotina utilizados pelos tabagistas da pesquisa	200
<b>Tabela 2 Suplementar</b>	Descrição dos polimorfismos em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF)	201

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Definições e critérios de elegibilidade dos usuários de tabaco conforme produto, frequência e quantidade utilizados	59
<b>Quadro 2</b>	Variáveis avaliadas na pesquisa	61
<b>Quadro 3</b>	Descrição dos polimorfismos escolhidos para o estudo, com seus respectivos genes, coordenadas cromossômicas, alelos polimórficos e fenótipos	66
<b>Quadro 4</b>	Polimorfismos da amostra sugestivos de associação com o tabagismo através do GWAS	80

## LISTA DE SIGLAS

<b>ACE</b>	Experiências adversas na infância (Adverse Childhood Experiences)
<b>SPA</b>	Substância psicoativa
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>nAChR</b>	Receptores colinérgicos nicotínicos
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>GABA</b>	Ácido gama-aminobutírico
<b>MAO</b>	Enzima monoamino-oxidase
<b>TFDN</b>	Teste de Fagerström para Dependência Nicotínica
<b>HPA</b>	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical
<b>ACTH</b>	Hormônio adrenocorticotrófico
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>SNP</b>	Polimorfismo de Nucleotídeo Único (Single Nucleotide Polymorphism)
<b>EHW</b>	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
<b>GWAS</b>	Genome Wide Association Studies
<b>MAF</b>	Frequência do menor alelo
<b>UFMT</b>	Universidade Federal de Mato Grosso
<b>COex</b>	Monóxido de carbono no ar expirado
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PCA</b>	Análise de componentes principais
<b>RPP</b>	Responsividade parental paterna
<b>RPM</b>	Responsividade parental materna
<b>NF</b>	Negligência Física
<b>AFP</b>	Abuso físico paterno
<b>AFM</b>	Abuso físico materno

<b>AbSx</b>	Abuso sexual
<b>AbSbP</b>	Abuso de substância paterno
<b>AbSbM</b>	Abuso de substância materno



## SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE QUADROS	
LISTA DE SIGLAS	
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>20</b>
1.1 TABAGISMO	22
1.1.1 <b>Tabagismo e dependência química</b>	25
1.2 O PAPEL DA FAMÍLIA	31
1.2.1 <b>O sistema familiar</b>	31
1.2.2 <b>Experiências adversas na infância</b>	33
1.2.2.1 Estresse familiar	34
1.2.3 <b>Família e Dependência Química</b>	38
1.3 GENÉTICA	39
1.3.1 <b>Genética das populações</b>	47
1.3.2 <b>Genética e ambiente</b>	48
1.3.3 <b>Genética e tabagismo</b>	50
1.4 O PROBLEMA	54
1.5 OBJETIVOS	55
<b>2 MÉTODOS</b>	<b>57</b>
2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E POPULAÇÃO ESTUDADA	57
2.2 VARIÁVEIS AVALIADAS	61
2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
2.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	73
2.5 FINANCIAMENTO	73

<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b>	75
	3.1 CARACTERIZAÇÃO QUANTO AO TABAGISMO	78
	3.2 POLIMORFISMO GENÉTICO	79
	3.2.1 <b>Genome Wide Association Studies</b>	79
	3.2.2 <b>Haplótipos</b>	85
	3.3 ANÁLISE UNIVARIADA	90
	3.4 ANÁLISE MULTIVARIADA	95
	3.5 ANÁLISE DE INTERAÇÃO	103
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	119
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	158
	REFERÊNCIAS	161
	ANEXOS	
	ANEXO A - Avaliação da dependência à nicotina	187
	ANEXO B - Avaliação da história familiar	188
	APÊNDICES	
	APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido	193
	APÊNDICE B - Avaliação sociodemográfica	196

# INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

Tabagismo é o segundo fator de risco de morte no mundo e foi responsável por 8,1 milhões (11,5%) dos óbitos globais em 2017 (REITSMA et al., 2017; STANAWAY et al., 2018). Apesar da queda na prevalência em dezenas de países, entre eles o Brasil (REITSMA et al., 2017), o tabagismo continua sendo um problema de saúde pública. Vários são os fatores que influenciam os indivíduos que experimentam o tabaco a tornarem-se fumantes, sendo o principal deles a nicotina, uma poderosa substância indutora de drogadição (BENOWITZ, 2010). Neste contexto, estudos demonstram que a família, considerada a base da sociedade, tanto pode ser um fator de risco quanto de proteção no desenvolvimento da dependência química (SCHENKER; MINAYO, 2004). Por outro lado, tem sido cada vez mais abordado o papel do perfil genético envolvido na drogadição. Estudos sugerem que o ambiente familiar, as redes sociais e a genética têm influência na exposição e na iniciação do uso das substâncias psicoativas, ao passo que os fatores genéticos parecem ser mais importantes no processo de transição do uso regular para o desenvolvimento da dependência química (SILVA; SOUZA, 2013).

Desde 2012 tem-se empregado o conceito de exposoma para avaliar o impacto sobre a saúde nas diversas exposições às quais os indivíduos estão sujeitos, desde a concepção até a morte. Tal conceito surgiu da necessidade de se conhecer as causas das doenças e conseqüentemente a possibilidade de atuação na prevenção destas. Essas exposições ocorrem em três níveis: 1. Exposição interna, que compreende os processos internos do corpo tais como conteúdo genético, metabolismo, hormônios endógenos, morfologia corporal, microflora intestinal, estresse oxidativo e envelhecimento; 2. Exposição externa específica, constituída de exposições de caráter específico, abrangendo desde o ambiente particular da criança na vida intrauterina e estendendo-se ao ambiente familiar, irradiações, agentes infecciosos, contaminantes químicos, dieta, estilo de vida que expõe ao uso de tabaco e álcool, atividade física, ocupação e intervenções médicas; 3. Exposição externa geral, incluindo as amplas exposições ao ambiente social, político e psicológico, envolvendo educação, política financeira, determinantes sociais da saúde, estresse psicológico e mental, ambiente urbano-rural e clima - Figura 1.

Figura 1 - Exposoma com seus três níveis de exposição

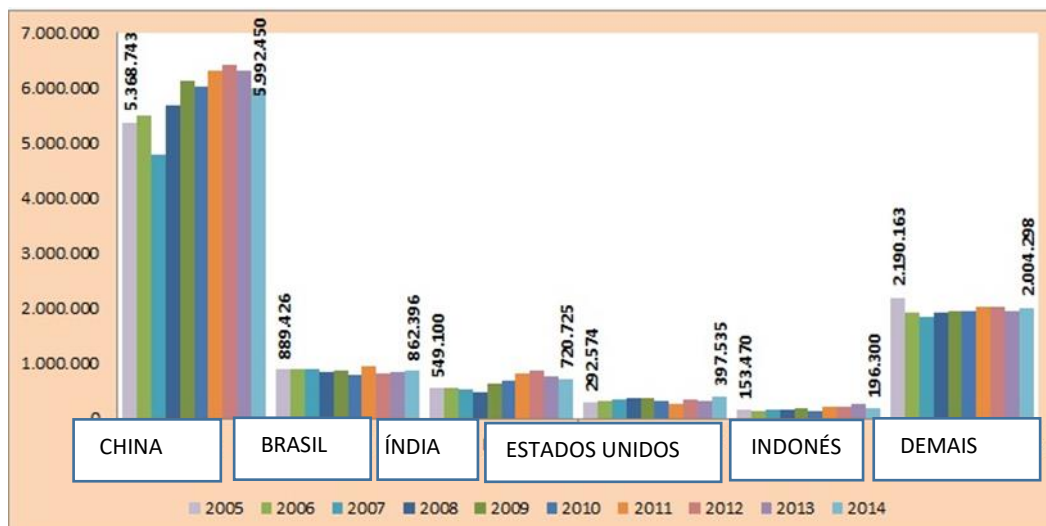


Fonte: [https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/180918-conference/presentations/19-1\\_10\\_Vineis.pdf](https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/180918-conference/presentations/19-1_10_Vineis.pdf)

## 1.1 TABAGISMO

O tabaco é produzido a partir do processamento da folha do tabaco, sendo a *Nicotiana tabacum* a espécie mais consumida (SANTOS, 1979). Cabe ao Brasil o lugar de segundo maior produtor mundial, com 862.396 toneladas no período de 2005 a 2014, movendo uma lucrativa indústria global - Figura 2. Somente em 2016 a BAT - British American Tobacco (BAT) vendeu 665 bilhões de cigarros, gerando um lucro de £5.2 bilhões (DROPE; SCHLUGER, 2018). Em âmbito global, houve o consumo de 5,7 trilhões de unidades em 2016 ("Tobacco Atlas | Tobacco Atlas", 2019).

**Figura 2** - Produção mundial de fumo em folha entre 2005 e 2014



Fonte: Tobacco Atlas sixth edition (DROPE; SCHLUGER, 2018).

Estima-se que haja 1,3 bilhão de fumantes diários no mundo maiores de 15 anos, com uma prevalência de 24,9%, sendo de 40,3% entre os homens e 9,5% entre as mulheres (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Parte do sucesso da indústria fumageira deve-se ao fato de atrair novos consumidores, tornando os adolescentes e jovens seu principal alvo (GIOVINO et al., 2012). Pesquisa conduzida em 177 países entre 2008 e 2018 com adolescentes de 13 a 15 anos mostrou que 12% deles usavam regularmente uma ou mais formas de tabaco, num total de 43,8 milhões de vidas

## *Introdução*

(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). A Global Youth Tobacco Survey, coletando dados mundiais entre 1999 e 2016 com meninos e meninas de 13 a 15 anos, apresentou informações quanto ao uso do tabaco em 108 países. Entre esses países, 16,7% apresentaram aumento da prevalência do tabagismo, sobretudo naqueles com baixo e médio Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (“Youth – Tobacco Atlas”, 2019).

O cigarro, assim como o álcool, são as primeiras drogas na vida dos usuários de substâncias psicoativas (SPA), destacando-se o fato de que cerca de 84,9% dos fumantes começam a fumar antes dos 18 anos de idade (MALCON et al., 2003; MYERS; KELLY, 2006). Trata-se de uma iniciação precoce, na fase pediátrica da vida, o que merece especial atenção quanto à prevenção, tendo em vista ser o cigarro o único produto legalmente comercializado que pode matar metade dos seus usuários (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Entretanto, apesar de todo empenho da indústria do tabaco, tem-se constatado uma queda no consumo do tabaco em nível mundial. Entre os anos de 2007 e 2017 houve a redução de 11,8% entre os homens e de 17,7% entre as mulheres (REITSMA et al., 2017). No ano 2000 a prevalência na população mundial era de 33,3% e a projeção para o ano de 2025 é de 20,9% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Tal redução decorre da adoção de políticas públicas a partir da iniciativa da Organização Mundial de Saúde - OMS em estabelecer o primeiro tratado internacional de saúde pública em 2003 - Framework Convention on Tobacco Control (FCTC), acatado por diversos países. Nele, foram definidas ações, agrupadas sob o acrônimo MPOWER: M: **M**onitoring – monitoramento da epidemia; P: **P**rotecting - proteção da população da fumaça do cigarro; O: **O**ffering – oferta de ajuda para deixar de fumar; W: **W**arning - advertência quanto aos perigos do tabaco; E: **E**nforcing – cumprimento da proibição de publicidade, promoção e patrocínio; R: **R**aising – aumento dos impostos sobre produtos do tabaco, além da proibição de fumar em zonas livres e da restrição em relação à propaganda e marketing (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003, 2019). Como parte dessas estratégias, a OMS celebra anualmente no dia 31/05 o “Dia Mundial Sem Tabaco”. No ano de 2020 a campanha teve como foco alertar os adolescentes e jovens acerca das estratégias da indústria do tabaco no incentivo ao uso deste (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

## *Introdução*

O Brasil tem se destacado mundialmente como o terceiro país a apresentar a maior redução da prevalência de tabagismo no período de 1990 a 2015 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019), decorrente da implementação exitosa das políticas públicas estabelecidas pela OMS. A prevalência de tabagismo na população brasileira com 18 anos ou acima era de 32% em 1989, reduzindo para 17% em 2008 (BRASIL, 2008), e para 10,6% em 2015 (REITSMA et al., 2017).

No entanto, apesar da redução global, as mortes decorrentes de doenças associadas ao tabagismo vêm aumentando mundialmente, tendo em vista que os fumantes em atividade evoluem para o processo de doença, enquanto menor prevalência de novos fumantes vem sendo observada. Foram registrados 7,3 milhões de óbitos em 2007 e 8,1 milhões em 2017, correspondendo a um aumento de 11,3% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). No Brasil, o tabagismo foi responsável por 156.216 mortes em 2015, representando 12,6% do total de óbitos (PINTO; PICHON-RIVIERE; BARDACH, 2015). Dentre as trinta e seis doenças associadas ao tabaco, cinco se destacam por serem as principais responsáveis pelos óbitos: doença isquêmica do coração, doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC, câncer em vários lugares, doença isquêmica cerebrovascular, infecções respiratórias, dentre as quais destaca-se a tuberculose (STANAWAY et al., 2018). Em decorrência deste contexto, os fumantes vivem, em média, uma década a menos em relação aos nunca fumantes, sendo que cerca de 50% deles morrem por doenças relacionadas ao tabagismo (DOLL et al., 2004; DOGAR et al., 2013). O problema toma dimensão ainda maior quando consideramos a exposição de fumantes não ativos à fumaça ambiental do tabaco, sendo denominados tabagistas secundários ou passivos, afetados pelas mesmas doenças já mencionadas (NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION, 2001) e que levou a óbito 1,2 milhão de pessoas em 2017 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). O tabagismo, além de causador de milhões de mortes no mundo anualmente, ainda responde pela perda de 213 milhões por DALYs – Disability Adjusted Life Years (anos de vida perdidos por incapacidade e morte prematura) - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019.

A consequência deste panorama é o elevado custo do tabagismo para a sociedade. Estudo realizado no Brasil, com base nos valores monetários de 2015, o estimou em R\$58,6 bilhões ao ano, sendo R\$39,4 bilhões decorrentes de custos diretos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e Saúde Suplementar e R\$19,7 bilhões



## Introdução

de custos indiretos atribuíveis a mortes prematuras e incapacidades (PINTO et al., 2019). Mundialmente estima-se que o custo anual total atribuído ao tabaco seja de US\$1,4 trilhão ou 1,8% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial (GOODCHILD; NARGIS; TURSAN D'ESPAIGNET, 2018).

### 1.1.1 Tabagismo e Dependência Química

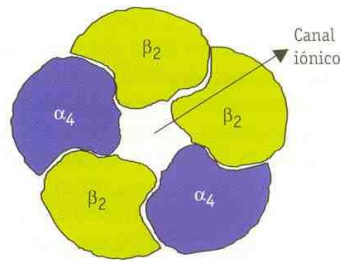
Estudos demonstram que a nicotina preenche os critérios para ser definida como droga que causa dependência (BENOWITZ, 2010). Trata-se de um alcaloide, presente na folha do tabaco, que atinge o cérebro cerca de nove segundos (PENTON; LESTER, 2009) após inalado e inicia sua ação estimulante ativando os receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) localizados nos receptores pré-sinápticos dos terminais dos axônios dos gânglios do sistema nervoso autônomo, junção neuromuscular e sistema nervoso central (SNC), mas também em sítios somatodendríticos, axonais e pós-sinápticos. Em decorrência dessa ampla distribuição, a maioria dos neurotransmissores tem sua liberação estimulada após a administração da nicotina. A ação nos receptores cerebrais é a responsável pela alteração comportamental da droga.

Fisiologicamente os receptores nAChRs são ativados pelo neurotransmissor endógeno acetilcolina e organizados em conjunto de cinco unidades de cadeias de polipeptídios  $\alpha$  e  $\beta$ , sendo identificados nove isoformas Alfa -  $\alpha 2$  a  $\alpha 10$ , e três isoformas Beta -  $\beta 2$  a  $\beta 4$ , formando diferentes combinações e localizados na membrana celular, constituindo canais iônicos (MARKOU, 2008). O mais importante e abundante receptor envolvido na dependência química à nicotina é constituído por duas unidades  $\alpha 4$  e três unidades  $\beta 2$ , conhecido como receptor  $\alpha 4\beta 2$ . Porém, outras configurações com afinidade pela nicotina são descritas, tais como  $\alpha 3\beta 2$ ,  $\alpha 4\beta 2\alpha 5$ ,  $\alpha 3\beta 2\alpha 5$ ,  $\alpha 3\beta 4\alpha 5$  (WANG et al., 1996; GERZANICH et al., 1998),  $\alpha 6\beta 2$ ,  $\alpha 6\beta 4$ ,  $\alpha 6\beta 2\beta 3$ ,  $\alpha 6\beta 4\beta 3$  (KURYATOV et al., 2000) e  $\alpha 6\beta 4\beta 3\alpha 5$  (GRINEVICH et al., 2005). A ligação da nicotina a esses receptores promove alteração na configuração destes, desencadeando a abertura do canal iônico, inicialmente com entrada de sódio ( $\text{Na}^+$ ) ou cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) – Figura 3. Esse processo gera alteração de potencial na membrana celular, tornando-a despolarizada e resultando na geração de voltagem, processo fundamental na transmissão do impulso nervoso através do axônio, resultando na liberação de

## Introdução

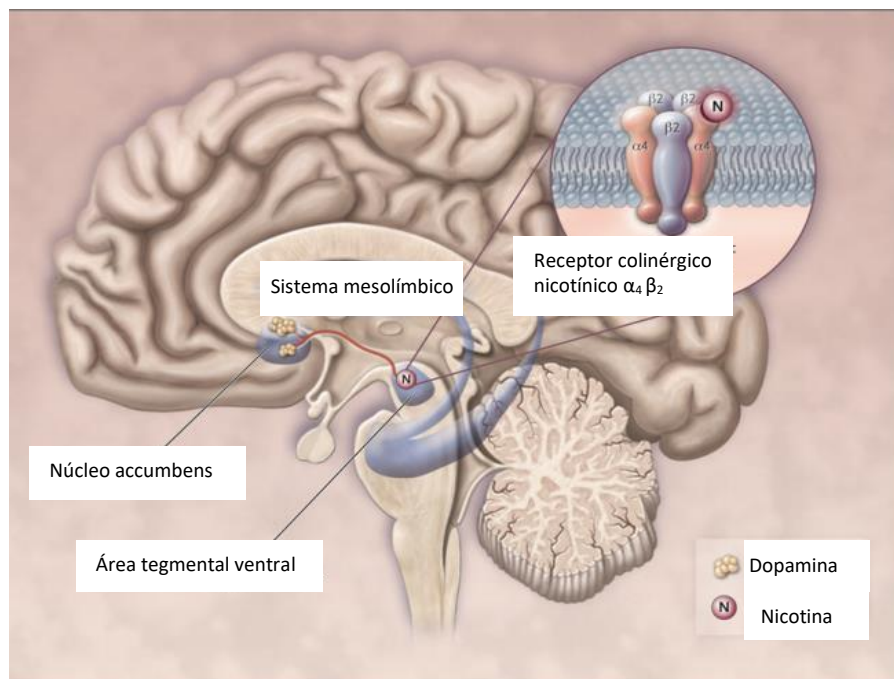
neurotransmissores (PLANETA; CRUZ, 2005). A repolarização celular se dá pelo fechamento do canal iônico ao sódio ( $\text{Na}^+$ ) ou ao cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), e abertura para o potássio ( $\text{K}^+$ ), permitindo sua saída.

**Figura 3** - Anatomia do receptor colinérgico nicotínico (nAChR)  $\alpha_4\beta_2$



Fonte: (VIEGAS, 2007)

A atuação da nicotina no SNC se dá através do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, que é formado principalmente pela área tegmental ventral e suas conexões com o sistema límbico através do núcleo accumbens, amígdala e córtex frontal. O estímulo dos receptores nAChRs localizados nos corpos celulares e terminais dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral provoca liberação do neurotransmissor dopamina, principalmente no núcleo accumbens, mas também nos demais componentes do sistema límbico. Esse sistema é responsável pela resposta prazerosa de fumar (processo de reforço e recompensa), sendo um dos mecanismos mais importantes no desenvolvimento da dependência química à nicotina e outras drogas de abuso (NESTLER, 2005; BENOWITZ, 2010) (Figura 4).

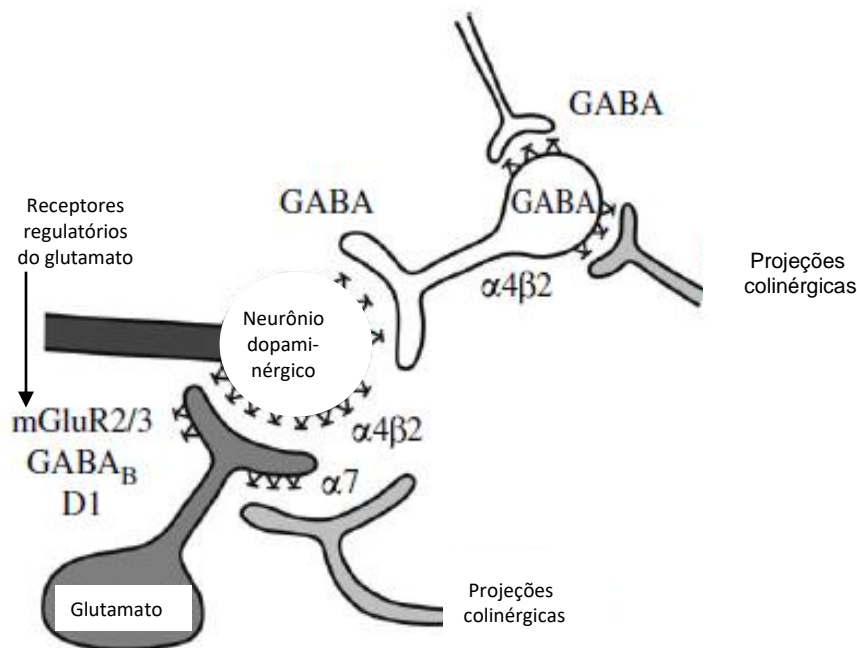
**Figura 4** – Nicotina e sistema dopaminérgico mesocorticolímbico

Fonte: (BENOWITZ, 2010)

A atividade dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral é controlada pelos neurotransmissores glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA – **G**amma-**A**mino **B**utyric **A**cid). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro, liberado no núcleo accumbens e no córtex frontal, entre outros. O GABA, o principal inibitório, é liberado através dos interneurônios inibitórios localizados na área tegmental ventral e no núcleo accumbens. O neurotransmissor endógeno acetilcolina também participa da regulação do sistema mesocorticolímbico, sendo liberado a partir de projeções colinérgicas dos núcleos do tronco cerebral para a área tegmental ventral, ligando-se aos nAChR excitatórios nos terminais neurais do glutamato e GABA localizados nessa área.

A nicotina estimula os nAChR nos neurônios dopaminérgicos em vários locais, incluindo a área tegmental ventral, núcleo accumbens, córtex pré-frontal e hipocampo, resultando na liberação do glutamato, o qual aumenta a liberação da dopamina no núcleo accumbens e córtex frontal. Porém, a nicotina também estimula os nAChR nos terminais de liberação do GABA, o qual inibe a liberação da dopamina. Portanto, as interações entre esses quatro neurotransmissores glutamato, GABA, dopamina e acetilcolina, têm importante papel nas respostas comportamentais e afetivas à nicotina (MARKOU; PATERSON, 2001; MARKOU, 2008) - Figura 5.

**Figura 5** – Representação da interação da nicotina com os neuroreceptores acetilcolina, glutamato, GABA e dopamina na área tegmental ventral



Outro neurotransmissor que pode estar envolvido na dependência à nicotina é a hipocretina, também conhecida como orexina, participante da regulação do período de vigília e do apetite. São neuropeptídeos produzidos no hipotálamo lateral e que atuam na regulação dos efeitos estimuladores da nicotina nos centros de recompensa, modulando a autoadministração de nicotina em roedores (HOLLANDER et al., 2008).

O gene SLC6A4, localizado no cromossoma 17, codifica uma proteína transportadora da serotonina, que participa da regulação serotoninérgica, transportando a serotonina dos espaços sinápticos, onde sua ação foi concluída, de volta aos terminais pré-sinápticos para sua reutilização. Assim, essa proteína desempenha importante papel na disponibilização da serotonina para outros receptores dos sistemas serotoninérgicos (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020a) e está relacionada ao desenvolvimento da dependência à nicotina, através do mecanismo de mediação dos efeitos recompensadores do sistema dopaminérgico (OHMOTO; HIRAKOSHI; MITSUMOTO, 2013).

Além do mecanismo de liberação de neurotransmissores, a inibição da enzima monoamino-oxidase (MAO) pelos alcaloides de  $\beta$ -carbolina presentes no cigarro

## *Introdução*

acarreta a redução do metabolismo da dopamina, noradrenalina e serotonina, favorecendo a dependência ao tabaco. A MAO é uma flavoenzima mitocondrial presente na membrana externa do cérebro e nos neurônios catecolamínicos, entre outros locais, e se apresenta sob as formas A e B, sendo observada sua redução em 30% e 40%, respectivamente, em fumantes e em nunca fumantes. A presença de inibidores de MAO no cigarro pode ajudar a entender alguns dos efeitos neurofarmacológicos associados ao tabagismo (LEWIS; MILLER; LEA, 2007; GOVIND; VEZINA; GREEN, 2009; BENOWITZ, 2010).

Além do mecanismo de reforço e recompensa, a sensibilização comportamental intensifica a dependência à nicotina, na qual o SNC aumenta de maneira patológica a necessidade de se usar a droga. Isso decorre da repetida sensação de prazer promovida pelo sistema de reforço e recompensa, mas também pela regulação da dopamina aos impulsos motivacionais, tornando o consumo da droga progressivamente atrativo, com resultante controle do comportamento. Ressalte-se que aspectos comportamentais condicionados e psicológicos têm importante papel na manutenção do uso do tabaco (PLANETA; CRUZ, 2005).

O processo biológico resultante do uso prolongado da nicotina é a neuroadaptação, caracterizada por alterações na liberação dos neurotransmissores e no número de receptores nAChR disponibilizados, assim como seus mecanismos de acoplamento. Nesse processo, o que se observa é a redução da inibição dos receptores mediados pelo GABA, enquanto persiste o estímulo excitatório mediado pelo glutamato, com consequente aumento da resposta dos receptores dopaminérgicos à nicotina (GOVIND; VEZINA; GREEN, 2009). A neuroadaptação é caracterizada pelo desenvolvimento de tolerância ao uso da droga e pela síndrome de abstinência na sua ausência. Quando ocorre diminuição dos efeitos esperados na dose habitual de consumo, com consequente necessidade de aumento do consumo para obtenção dos resultados iniciais, diz-se que ocorreu tolerância, ao passo que a interrupção na administração da droga gera a síndrome de abstinência. Essa síndrome de abstinência estaria relacionada à alteração no número e na sensibilidade dos receptores nAChRs, decorrente da exposição prolongada destes receptores a baixas concentrações de nicotina que ocorre, por exemplo, no período noturno. Isso porque após dois a três minutos de uma tragada, a nicotina atinge sua concentração

## *Introdução*

máxima de 240nM, mas sofre redução de até 25nM durante a noite (ROSE et al., 2010). Esse processo leva, em um primeiro momento, a dessensibilização e inativação dos receptores, com conseqüente necessidade do aumento em seu número, na busca da homeostase. Dessa forma, apesar de existir uma grande quantidade de receptores, parte deles está inativada. Porém, em um segundo momento, com o prolongamento do período de desuso da droga, desencadeia-se a reativação dos receptores inativados. Tal fato, somado à grande quantidade de receptores existentes, cria o pano de fundo sobre o qual se desenrola a hiperexcitação das vias colinérgicas decorrente da ativação dos receptores pela acetilcolina endógena, que desencadeia, assim, a síndrome de abstinência, buscando restaurar o novo equilíbrio estabelecido pelo uso crônico da droga (PLANETA; CRUZ, 2005; GOVIND; VEZINA; GREEN, 2009; BENOWITZ, 2010).

O tabagismo está incluído na Classificação Estatística de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, conhecida pela sigla CID, na listagem dos transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de substâncias psicoativas sob o código F17.2 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). A dependência à nicotina se manifesta, entre outros sintomas, pela intensa necessidade de consumir algum produto que a contenha e pela dificuldade em controlar seu uso, quer seja no sentido de reduzi-lo ou cessá-lo, mesmo consciente dos seus efeitos nocivos para a saúde. Clinicamente detecta-se, em maior ou menor intensidade e associações, irritabilidade, insônia, mal-estar, fraqueza, aumento do apetite, ganho de peso, bradicardia, desconforto gastrointestinal, dificuldade de concentração, disforia e depressão (PLANETA; CRUZ, 2005; NUNES et al., 2010). Em estudo conduzido por Henningfield e Benowitz (DATAWRAPPER, 2020), comparando a nicotina a cinco outras drogas – heroína, cocaína, álcool, cafeína e maconha, observou-se que ela foi a substância que apresentou o maior potencial de dependência, definida pela dificuldade em abandonar o uso, taxa de recaída elevada e necessidade de uso recorrente, mesmo conhecendo-se seus malefícios. A mesma observação foi feita por Anthony, 1994 (ANTHONY; WARNER; KESSLER, 1994).

A nicotina, agindo sobre os neuroreceptores colinérgicos nicotínicos, desencadeia a liberação de dopamina e outros neurotransmissores, mantendo a dependência ao tabaco. Uma das maneiras empregadas para avaliar o grau de dependência é através do Teste de Fagerström para Dependência Nicotínica – FTND,

## Introdução

versão revisada (DO CARMO; PUEYO, 2002). Através de sua aplicação, estabeleceu-se o grau de dependência à nicotina. A soma total de sua pontuação varia de zero a 10, sendo a baixa dependência caracterizada pela pontuação até quatro, a moderada dependência de cinco, e a alta dependência com valores igual e maior que seis.

### 1.2 O PAPEL DA FAMÍLIA

BRUSCHINI define família como *"grupo de indivíduos ligados por elos de sangue, de adoção ou de aliança, socialmente reconhecidos e organizados em núcleos de reprodução social"*, tendo por objetivo preservar a espécie, nutrir e proteger a descendência, dando a cada indivíduo condição para o desenvolvimento de sua própria identidade (BRUSCHINI, 1989). Trata-se de uma instituição milenar, aceita como agrupamento básico e universal do ser humano, que encontra representação nos mitos de origem da humanidade (MELLO DO NASCIMENTO, 2016).

#### 1.2.1 O Sistema Familiar

A família, como agregado social, é vista como um sistema relacional (DAVIDSON, 1983), no qual cada um dos seus componentes influencia e é influenciado pelos outros. Dessa forma, quando um dos membros da família apresenta sintomas, quer seja de depressão, ansiedade ou dependência química, a explicação e a solução não passam pela visão do indivíduo de forma isolada e sim do sistema familiar como um todo (MOREIRA, 2004; NICHOLS; SCHWARTZ, 2007). Assim, a drogadição é vista como uma forma de expressão de uma disfunção familiar (SEADI; OLIVEIRA, 2009; GONZÁLEZ, 2014).

As relações familiares são estabelecidas através da comunicação, processo que existe mesmo quando o diálogo não está presente. Sabe-se que, inicialmente, ela ocorre de forma livre, podendo a família desenvolver diversas maneiras de fazê-lo. Porém, rapidamente se torna regular, repetitiva, estável e previsível, tendendo a se autoperpetuar, caracterizando a "dança da família", isto é, o modo como seus membros se relacionam. Esse processo resulta num modelo organizacional, também chamado estrutura familiar, definida como *"um conjunto invisível de exigências*

## Introdução

*funcionais que organiza as maneiras pelas quais os membros da família interagem”* (MINUCHIN, 1982). Esta estrutura é constituída por valores, crenças, hierarquias, limites, comportamentos, emoções, alianças, legados, entre outros elementos presentes na dinâmica familiar (MINUCHIN, 1982). Portanto, a estrutura familiar expressa o modo como um conjunto de indivíduos se influenciam mutuamente, através de um padrão relacional organizado, que depois de definido não sofre alteração espontânea. Mudanças poderão ocorrer mediante estresse no sistema familiar (NICHOLS; SCHWARTZ, 2007).

O sistema familiar é formado por subsistemas, os quais são delimitados por fronteiras invisíveis, e constituem o cenário no qual as relações interpessoais ocorrem, dividindo-se em três: conjugal, formado pelo casal; parental, geralmente formado pelos mesmos integrantes do sistema conjugal, mas não necessariamente, formando o vínculo particular de paternidade para com os filhos; e fraternal, formado pelos filhos/irmãos, podendo ter fronteiras diferenciadas conforme a ordem de nascimento, sexo e idade próxima ou distante entre estes.

O processo relacional se dará conforme o modelo organizacional da família, podendo ser mais ou menos flexível e mutável, onde mecanismos de feedback positivo produzem mudanças nas relações ou, se de forma rígida e pouco mutável, onde regras e punições, através dos seus mecanismos inibitórios, atuam para manter as relações com pouca ou nenhuma alteração. O fato é que a rigidez não permitirá adaptações do sistema familiar aos ciclos da vida, havendo pouca comunicação. Por outro lado, excesso de flexibilidade, com mudanças frequentes, poderá acarretar falta de referencial para identificar o próprio sistema (CARTER; MCGOLDRICK, 1995).

Não existe uma definição clara entre uma família com desenvolvimento sadio, funcional e outra com desenvolvimento dito disfuncional, por trata-se de um fenômeno complexo, com diferentes linhas teóricas. Além disso, famílias funcionais passam por fases disfuncionais conforme seus vários ciclos de vida. Tome-se como definição de funcional uma família que seja capaz de modificar suas relações intrafamiliares conforme as circunstâncias, oferecendo condições para o desenvolvimento emocional adequado de seus membros, *“apresentando a habilidade de mudar sua estrutura de poder, relações de papéis e regras de relacionamento em resposta a exigências situacionais ou de desenvolvimento”*, adaptando-se aos ciclos de vida familiar na medida em que estes vão sendo vivenciados (CARTER; MCGOLDRICK, 1995). Por



## *Introdução*

outro lado, a família disfuncional é a que se torna rígida, não sendo capaz de fazer mudanças na sua forma organizacional para adaptar-se aos novos ciclos (SZYMANSKI, 2004; NICHOLS; SCHWARTZ, 2007).

Entendendo o papel central da família na evolução da espécie humana em decorrência de sua importância no desenvolvimento do indivíduo, discorrer-se-á, a seguir, sobre as possíveis consequências das experiências adversas na infância na vida adulta.

### **1.2.2 Experiências Adversas na Infância**

Experiências adversas na infância (ACE, do inglês **A**dverse **C**hildhood **E**xperiences) são definidas como eventos traumáticos que ocorrem na infância, que podem ter repercussão negativa tanto do ponto de vista físico, quanto psicológico e social, sendo de grande importância na formação da personalidade e no processo de socialização (BOULLIER; BLAIR, 2018). Para que haja compreensão do comportamento de cada indivíduo, faz-se necessário avaliar ditas experiências, tendo em vista as suas consequências potencialmente danosas para a sociedade (KERKER et al., 2015; NURIUS et al., 2015; HUNT; SLACK; BERGER, 2017; METZLER et al., 2017). Essa avaliação é feita através de instrumentos (questionários) aplicados de maneira retrospectiva, através do relato das memórias. Existem vários modelos de questionários, entre os quais o questionário da História Familiar de Origem (FBQ) - Versão Breve (MELCHERT; KALEMEERA, 2009) - Anexo B. Esse tem por objetivo estimar o funcionamento da família de origem, abordando seus mais importantes aspectos, sendo composto por 68 perguntas, distribuídas em oito escalas, que avaliam as diversas áreas do desenvolvimento humano, assim denominadas: responsividade paterna, responsividade materna, negligência física, abuso físico paterno, abuso físico materno, abuso sexual, abuso de substâncias paterno e abuso de substâncias materno. Dessas, seis merecem destaque em decorrência do maior número de pesquisas, constatando-se sua maior influência no desenvolvimento do indivíduo: responsividade parental (paterna e materna), abuso físico (paterno e materno) e abuso de substâncias (paterno e materno) – (SCANNAPIECO; CONNELL-CARRICK, 2005).

## Introdução

Entre outras consequências, as experiências adversas na infância estão associadas ao uso de substâncias psicoativas como a nicotina. Através do trabalho de Anda e colaboradores (ANDA et al., 1999), observou-se que crianças vítimas de disfunção familiar eram mais vulneráveis do ponto de vista emocional, por apresentarem alterações emocionais caracterizadas por problemas afetivos, de socialização e de baixa autoestima. Tais achados têm sido confirmados por outras pesquisas, comprovando a importância das experiências adversas da infância no desenvolvimento humano (HUGHES et al., 2017).

### 1.2.2.1 Estresse familiar

Estresse é definido como “*exaustão física ou emocional provocada por várias e distintas razões, causada pela perturbação da homeostasia, que leva o organismo a se adaptar*” (<https://www.dicio.com.br/estresse/>). Pode ser de origem emocional, física ou ambiental e acarreta uma reação denominada resposta ao estresse. Essa varia de intensidade conforme o estímulo que a desencadeou, assim como o tempo ao qual o indivíduo ficou exosto a ele e desempenha um papel importante no desenvolvimento e funcionamento cerebral, influenciando o aprendizado e o comportamento. É controlada por uma rede complexa e interligada de circuitos cerebrais e sistemas hormonais, com o objetivo de levar o indivíduo à adaptação ao seu meio (SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD, 2005).

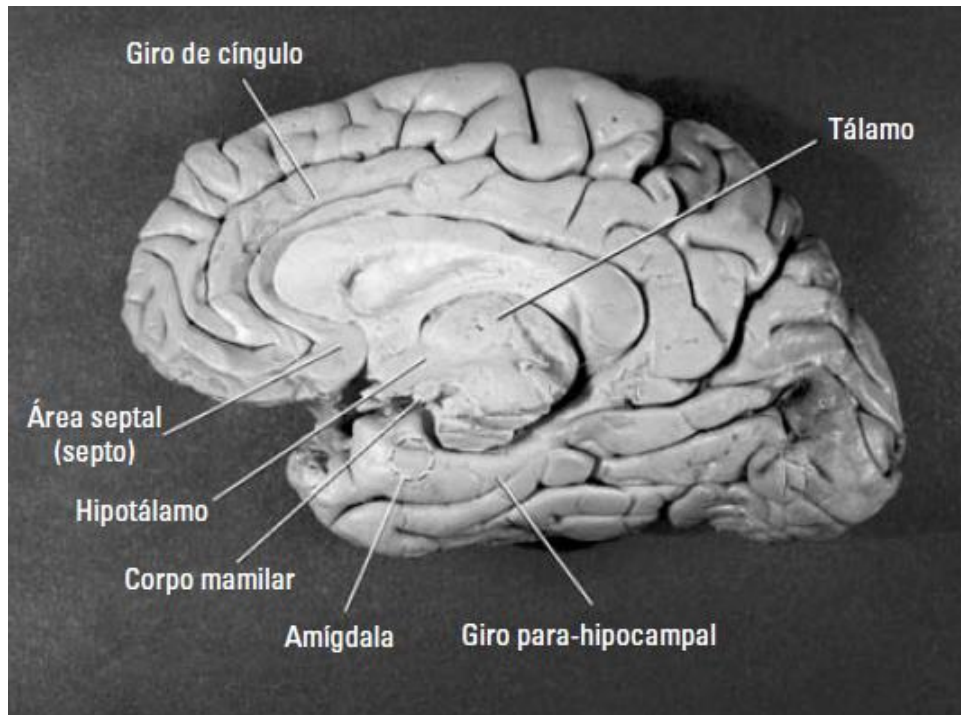
O estresse é classificado de três formas: positivo, tolerável e tóxico, desencadeando alterações neurobiológicas de diferentes intensidades. O positivo é caracterizado por ser pouco frequente, de leve intensidade e de caráter transitório, sendo essencial ao desenvolvimento humano, desde que vivenciado com apoio dos pais e cuidadores, levando ao desenvolvimento da resiliência e da habilidade na resolução de conflitos. As alterações neurobiológicas por ele desencadeadas são transitórias. O tolerável apresenta uma resposta neurobiológica mais duradoura e intensa, acarretando alterações na arquitetura cerebral, que podem desaparecer mediante apoio familiar e psicológico. Por outro lado, a resposta ao estresse tóxico é caracterizada pela incapacidade do organismo de reorganizar a atividade cerebral em seu estado basal, tendo em vista a cronicidade da exposição, independentemente da intensidade e do tipo, e pode decorrer da falta de cuidado e apoio, presença de abuso

## Introdução

físico, emocional e/ou sexual e/ou negligência. Crianças vítimas de estresse tóxico poderão desenvolver alterações cerebrais permanentes, muitas vezes manifestadas somente na idade adulta, entre as quais o desenvolvimento da dependência química, incapacidade de lidar com situações de estresse e de enfrentamento de conflitos, desenvolvimento de doenças mentais e físicas (FRANKE, 2014), tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, depressão, câncer, obesidade, comportamento suicida, doença cardíaca isquêmica, entre outras.

A neurobiologia das emoções está ligada ao sistema límbico - Figura 6. Porém, anatomicamente, há controvérsias quanto à inclusão do cerebelo, tálamo, área pré-frontal e hipocampo, apesar de serem áreas relacionadas aos processos emocionais. Por isso, o uso do termo *Sistema das Emoções* é mais abrangente e inclui todas as estruturas que formam a complexa rede de percepção e resposta às emoções (ESPERIDIÃO-ANTONIO et al., 2008).

Os circuitos cerebrais que controlam a resposta ao estresse são maleáveis durante a vida intrauterina e na primeira infância e as experiências de estresse vivenciadas nessas fases irão determinar o quanto eles responderão de maneira mais ou menos adequada aos estímulos do ambiente (LOMAN; GUNNAR, 2010) na idade adulta. Nessas fases precoces da vida do indivíduo, o estresse tóxico pode modificar a arquitetura cerebral, com alterações no corpo caloso, neocórtex esquerdo, hipocampo e amígdala, alterando as conexões neurais e a dinâmica de funcionamento do sistema de resposta ao estresse de forma permanente, tornando esse sistema hiper-reativo ou desativando-o lentamente, com repercussão no *modus operandi* do indivíduo. Esse tema tem recebido atenção (BARLOW, 2012) em decorrência da importância do desenvolvimento do sistema neurológico na vida da criança e o impacto para a vida adulta.

**Figura 6** – Anatomia do sistema límbico

Fonte: (ESPERIDIÃO-ANTONIO et al., 2008)

A fisiologia da resposta ao estresse envolve a participação de dois sistemas hormonais em especial, tendo a função de preparar o organismo para reagir a essa exposição:

- a) Sistema neuroendócrino por ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical (HPA), que produz cortisol na camada externa da glândula adrenal;
- b) Sistema simpático adrenomedular (SAM), que produz adrenalina na parte central da glândula adrenal (SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD, 2005).

A ativação do sistema neuroendócrino se inicia com a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, nos neurônios da divisão parvocelular do núcleo paraventricular. A partir daí ele interage com seus receptores na adenohipófise, resultando na síntese de propiomelanocortina (POMC), que é uma proteína que dará origem a vários peptídeos biologicamente ativos, entre os quais o

## *Introdução*

hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Através da circulação sistêmica, o ACTH alcança seus receptores no córtex das glândulas adrenais, estas responsáveis pela produção e secreção dos adrenocorticoesteróides: o mineralocorticoide aldosterona, o esteroide androgênico testosterona e o glicorticóide cortisol, sendo esse último o responsável pelas alterações fisiológicas decorrentes do estresse (PLANETA et al., 2007).

O segundo sistema hormonal envolvido na resposta ao estresse, o sistema simpático adrenomedular, é o responsável pela produção das catecolaminas adrenalina, norepinefrina e dopamina, através da ativação das células cromafins. Essas células são consideradas neurônios simpáticos pós-ganglionares, uma vez que são estimuladas pelo neurotransmissor acetilcolina, o qual é liberado por neurônios simpáticos pré-ganglionares, em casos de estresse agudo físico ou psicológico. A produção da adrenalina corresponde a cerca de 80% da produção medular adrenal de catecolaminas e é responsável pela resposta ao estresse, sendo essencial para a sobrevivência (SILVA, 2005).

O problema surge quando a resposta ao estresse decorre da exposição crônica às experiências de medo e ansiedade, com ativação prolongada destes dois sistemas. Uma das repercussões é a alteração da expressão dos genes que regulam a resposta ao estresse: 1) o gene receptor do glicocorticoide, que libera cortisol, 2) os genes receptores neurotróficos, que modulam a plasticidade neuronal, 3) o gene da proteína básica da mielina, envolvido na regulação da transmissão do sinal neural (WEAVER et al., 2004). Conseqüentemente, ocorre uma maior sensibilização do sistema de resposta ao estresse, de modo que ele passa a ser ativado frequentemente, por circunstâncias normalmente não desencadeadoras, refletindo um estado crônico de ansiedade e postura alerta, gerando sequelas físicas e emocionais na vida adulta. Por outro lado, outras regiões têm suas conexões neurais reduzidas, como as responsáveis pelo raciocínio, planejamento e controle comportamental, podendo gerar deficiência na cognição e alteração da memória (SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD, 2005).

O Sistema das Emoções está didaticamente dividido em vias, sabendo-se que são interligadas: a) Via de Prazer e Recompensa, que tem na dopamina seu principal neurotransmissor. Neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral do sistema mesocorticolímbico conectam-se com várias áreas do encéfalo através do feixe

## Introdução

prosencefálico (BERRIDGE, 2004); b) via do Medo, que tem a participação conjunta do hipotálamo e da amígdala, sendo a última responsável pela percepção, geração e manutenção das emoções relacionadas ao medo e o primeiro, através de suas conexões com a amígdala, pelo vivenciamento do medo (LEDOUX, 2003); c) via da Raiva, que é uma emoção relacionada à amígdala, em decorrência de suas conexões com o hipotálamo e outras estruturas, modulada pelo neurotransmissor serotonina. Também parece ser modulada pelo núcleo accumbens, por intermédio dos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico (ESPERIDIÃO-ANTONIO et al., 2008); d) via da Reação de Fuga e Luta, através do sistema neuroendócrino por ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical (HPA) e do sistema simpático adrenomedular (NATIONAL SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD, 2014); e) via da Tristeza, avaliada através de imagens, sendo observada a ativação de regiões límbicas e a desativação do córtex pré-frontal direito com redução do metabolismo da glicose (ESPERIDIÃO-ANTONIO et al., 2008).

Esses circuitos cerebrais atuam através de neurotransmissores e neuroreceptores, tendo por objetivo adaptar o indivíduo ao seu meio de forma fisiológica, mas tornando-se patológico quando exposto ao estresse tóxico na infância.

### 1.2.3 Família e Dependência Química

*“Sei que a família possui recursos inesgotáveis de apoio, amor e carinho e que o bem de muitos será também o bem de cada um.” (MINUCHIN; FISHMAN, 1990)*

A família é a célula fundamental da sociedade, pois a ela se agregam novos membros, contribuindo na formação de sua personalidade, transmitindo valores essenciais para a convivência como dignidade, confiança mútua, bom uso da liberdade, diálogo, solidariedade e respeito à autoridade (OSÓRIO, 2002).

Segundo Nichols e Schwartz (NICHOLS; SCHWARTZ, 2007), o comportamento humano é visto essencialmente moldado por seu contexto social, sendo a família o ambiente onde se estabelece a primeira experiência de socialização. Dessa forma, podemos estimar a complexidade das questões que envolvem o crescente uso das drogas pela sociedade, que vai muito além da visão anterior que contemplava o

## Introdução

problema como sendo apenas do indivíduo. Sabe-se que famílias acolhedoras, afetivas, com limites definidos entre os subsistemas e com comunicação eficiente, exercem papel protetor do uso das substâncias psicoativas, ao passo que famílias com distanciamento afetivo, dificuldade na comunicação e fronteiras difusas favorecem o seu uso (PAZ; COLOSSI, 2013). Sendo assim, a família é considerada coautora no desenvolvimento de todo o processo da dependência química (SCHENKER; MINAYO, 2004) e a drogadição é considerada parte integrante do seu *modus operandi*, reconhecida como essencial para manter o sistema familiar estabilizado (PIMENTEL DA SILVA ORTH; LEONTINA OJEDA OCAMPO MORÉ, 2008).

Em termos temporais, é na adolescência que mais comumente ocorre o envolvimento do indivíduo com as substâncias psicoativas. Tal fato é multifatorial, tendo grande importância o processo de separação-individuação, caracterizado pelo distanciamento do indivíduo da família na busca de poder e controle sobre si mesmo, diferenciando-se dos pais e se autoafirmando, identificando-se com grupo de amigos associado à curiosidade e ao desejo de novas experiências (PENSO, 2003; CARLINI, 2006; LARANJEIRA et al., 2007). É quando o adolescente pode tornar-se sintomático, quer seja internamente, com depressão, angústia, medo, ansiedade e tristeza, quer seja externamente, com agressividade, raiva, isolamento, envolvimento com drogas, gestação precoce, delinquência, entre outros (PIMENTEL DA SILVA ORTH; LEONTINA OJEDA OCAMPO MORÉ, 2008).

### 1.3 GENÉTICA

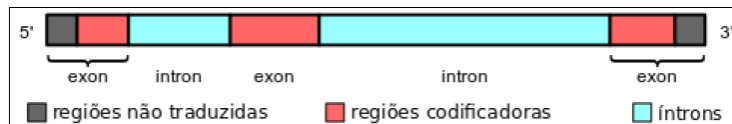
O desenvolvimento da genética humana na última década do século XX ocorreu de forma intensa, especialmente a partir do Projeto Genoma Humano (ZHANG; BOYER, 2012), que determinou a sequência completa do ácido desoxirribonucleico (ADN), permitindo, entre outros benefícios, a melhor compreensão de muitas doenças e de como o processo saúde-doença é influenciado pelas variações genéticas (ABDELLAH et al., 2004).

O genoma humano é constituído por aproximadamente 25.000 genes, que são as unidades de informação genética responsáveis pela codificação de proteínas, localizados nos segmentos do ADN denominado éxons, sendo intercalados por sequências possivelmente não codificadoras, os íntrons - Figura 7. No

## Introdução

sequenciamento do genoma humano foi observado que somente cerca de 1,2% das bases de ADN constituem éxons codificantes (CRAIG VENTER et al., 2001; LANDER et al., 2001).

**Figura 7** – Representação da estrutura do gene



Fonte: (WIKIPEDIA, 2020)

A expressão gênica se dá através da produção das proteínas, passando pelas etapas de transcrição e tradução. A transcrição é o processo de formação do ácido ribonucleico (ARN) a partir da molécula do ADN, sendo regulada por fatores de transcrição ativadores ou repressores, resultando na síntese de ARN de vários tipos, sendo necessários três tipos para que haja a síntese proteica (COX; DOUDNA; O'DONNELL, 2012):

- a) ARN ribossomal (rARN): é componente central dos ribossomos, estrutura responsável pela síntese protéica;
- b) ARN mensageiro (mARN): trata-se de uma classe de ARN cuja composição de nucleotídeos é semelhante ao ADN, sendo utilizados como molde para a construção da sequência proteica;
- c) ARN transportador (tARN): pequeno ARN que é responsável pelo transporte de aminoácidos para a síntese protéica, que é determinada pela interação de sua sequência de três bases de nucleotídeos denominadas anti-códon, com a sequência três nucleotídeos localizados no mARN, denominado códon. O códon codifica para determinado aminoácido, sendo que um aminoácido pode ser codificado por mais de um códon. A enzima aminoacil-tARN-sintetase catalisa de forma específica a ligação do tARN com um aminoácido, através do sítio específico de reconhecimento para cada um dos 20 aminoácidos existentes. Portanto, cada tARN é específico para um aminoácido. O aminoácido carregado pelo tARN para o mARN fica conectado a outro aminoácido previamente transportado, formando uma sequência específica denominada proteína.



## Introdução

O processo da síntese de proteínas a partir dos três tipos de ARN é denominado tradução. Ocorre quando o transcrito primário de ARN, que é uma molécula precursora longa e biologicamente inativa, é transformado em ARN maduro pelo corte das regiões intrônicas e junção das regiões exônicas, codificantes, formando uma sequência funcional, que dará origem às proteínas (GERICKE; HAGBERG, 2007). A união entre o anticódon e o códon ocorre durante o processo de tradução.

A expressão celular é reconhecidamente complexa, passando longe de uma relação única entre o gene e seu produto final proteico, estando relacionada a um grande número de reguladores que, por sua vez, são dependentes do contexto celular. Dentre esses reguladores encontram-se os ARNs não codificantes, coletivamente chamados de transcritos de função desconhecida (TUFs - Transcripts with **U**nknown **F**unction), localizados frequentemente em regiões intergênicas, entre os quais acham-se os microARNs e os siARNs. Os microARNs causam grande impacto no proteoma porque cada um deles tem a capacidade de reprimir a produção de centenas de proteínas (BAEK et al., 2008). Os siARNs (do inglês **S**mall **I**nterfering **R**NAs) são ARNs de fita dupla, importantes no processo de silenciamento gênico. Portanto, a regulação é crucial em todo o processo da expressão gênica uma vez que ela define quando e onde determinado gene será expresso, estando este sujeito a ela (EL-HANI; QUEIROZ; EMMECHE, 2006).

O conceito de gene como uma unidade de transmissão de informação hereditária, possuidora de três aspectos definidos - estrutura, função e localização, é o aceito tradicionalmente, sendo, inclusive, expresso no Projeto Genoma Humano (ZHANG; BOYER, 2012). Contudo, esse conceito tem sido questionado, tendo em vista descobertas de fenômenos gênicos que não conseguem ser explicados através da percepção do gene como unidade estrutural e funcional do DNA:

- a) A existência de genes intrônicos, localizados dentro do íntron de outro gene (genes aninhados). A consequência deste processo é que dois genes podem ocupar o mesmo *locus*;
- b) A possibilidade de genes que se sobrepõem a outro na mesma fita, sem compartilhar qualquer éxon ou elemento regulatório (genes superpostos);
- c) O fato de uma única região de ADN poder codificar duas proteínas diferentes por leitura em diferentes trechos dela. São genes com códigos de leituras sobrepostos;

## Introdução

- d) Presença de estruturas regulatórias da expressão gênica, como potenciadores da transcrição (enhancers) ou silenciadores, que se localizam distante do gene. Conseqüentemente, as sequências de ADN envolvidas na expressão podem estar amplamente separadas uma das outras, de onde se conclui que os genes não possuem fronteiras claras, devendo ser entendidos como tal, tanto as regiões transcritas como qualquer sequência que influencie a transcrição (EL-HANI; QUEIROZ; EMMECHE, 2006; GERSTEIN et al., 2007);
- e) A existência de elementos regulatórios compartilhados por vários genes;
- f) A existência de emenda (splicing) alternativa, onde os éxons de um transcrito primário são recortados, compondo diferentes combinações entre si, produzindo diferentes mARN e, conseqüentemente, diferentes proteínas;
- g) A possibilidade de transcrição por parte de estruturas gênicas não éxon, indicando que as distinções entre regiões gênicas e intergênicas não são claras (KAPRANOV, 2002). Essas regiões são conhecidas como regiões transcricionalmente ativas (TARs - **T**ranscriptionally **A**ctive **R**egions), cuja função é a de transcrever ncARN (ARN não codificante), o qual é participante da função regulatória;
- h) Muito embora a função de muitas regiões intergênicas não esteja bem definida, o fato destas regiões intergênicas manterem-se preservadas ao longo da evolução permite inferir a sua importância para os organismos, mesmo que ainda não tenha sido bem identificada (GERSTEIN et al., 2007);
- i) Os genes não se encontram na molécula de ADN e sim construídos pelas células e localizados nas sequências codificadoras das moléculas maduras de mARN, sendo processados a partir da molécula do ADN (SCHERRER; JOST, 2007).

Tendo em vista os aspectos abordados acima, entre outros existentes, o conceito de gene tem passado por questionamentos, enquanto novos argumentos surgem, levando em conta a importância do papel das estruturas regulatórias e a formação do gene como um processo funcional a partir do contexto celular.

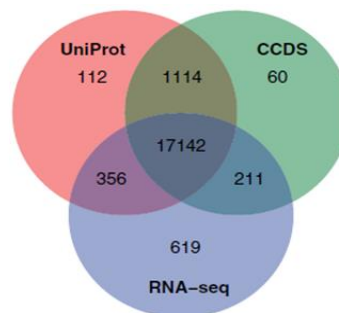
Tem sido um grande desafio mapear a parte codificadora de proteínas do genoma humano. Iniciativas como as do consórcio UniProt (MAGRANE; CONSORTIUM, 2011) e do Consensus Gene Consortium (CCDS) (PRUITT et al.,

## *Introdução*

2009) já catalogaram 20.255 genes humanos como codificadores de proteínas. O conjunto formado por esses genes, o proteoma, é capaz de codificar até um milhão de diferentes proteínas, tanto por serem capazes de gerar proteínas diversas como por formação de complexos proteicos.

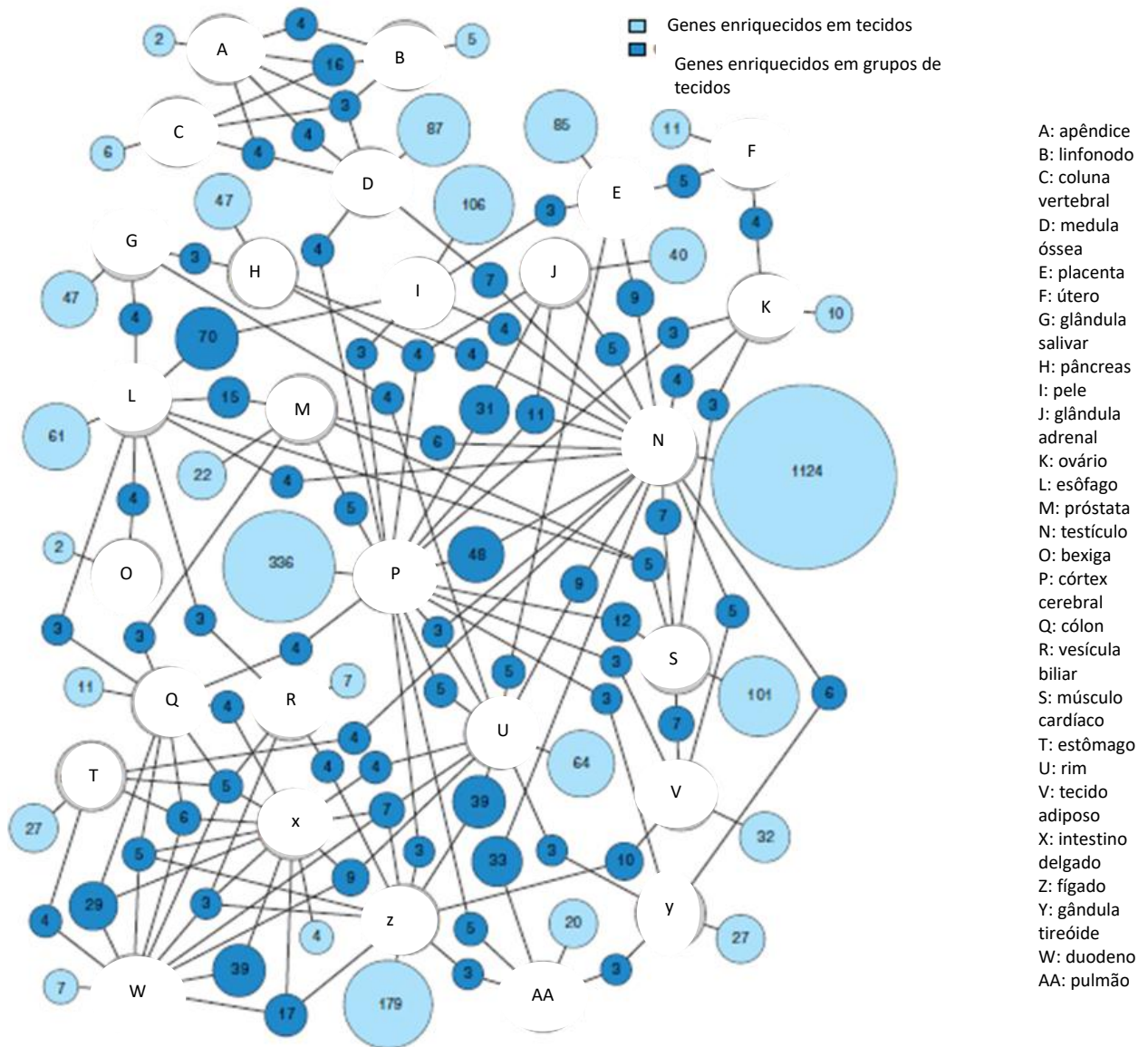
Entender como os genes se expressam em cada célula, tecido e órgão tem sido alvo de estudos (FAGERBERG et al., 2014). Essa é uma das questões cruciais da biologia humana, envolvendo necessidade de respostas tais como quais genes expressam de maneira específica para determinados tecidos, quais os que expressam de maneira universal, quais expressam proteínas funcionais e quais proteínas ainda não têm função conhecida. É nesse cenário que se desenrola uma melhor compreensão das doenças, o desenvolvimento de medicamentos e a descoberta de biomarcadores no campo da medicina aplicada. O projeto Atlas de Proteínas Humanas ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org)), utilizando anticorpos, gerou mais de 13 milhões de imagens imuno-histoquímicas acerca da distribuição de proteínas em tecidos humanos. Esse projeto foi atualizado a partir da técnica de análise transcriptômica, baseada em sequenciamento do ARN (ARN-Seq) em amostras de 27 (UHLEN et al., 2010) tecidos de 95 indivíduos normais, permitindo a análise quantitativa da expressão do ARN dos genes codificadores de proteínas humanas. Foram classificados 20.050 genes codificadores de proteínas com o padrão de expressão específico de cada tecido. A Figura 8 demonstra a sobreposição dos achados em relação ao consórcio UniProt e o Consensus Gene Consortium (CCDS) (FAGERBERG et al., 2014).

**Figura 8** – Diagrama de Venn com a sobreposição da expressão dos genes codificadores de proteínas do consórcio UniProt, CCDS e da análise de sequenciamento do ARN (ARN-Seq)



Fonte: Adaptado de “Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics”. Linn Fagerberg et al. © 2014 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

A expressão gênica foi assim catalogada: 46% dos genes têm expressão universal em todos os tecidos; 28% são de expressão mista, isto é, foram encontrados entre dois e 26 tecidos, mas sem uma expressão específica para determinado tecido; o terceiro grupo foi o dos genes de expressão específica ( $n=3499$ ), sendo subdividido em dois grupos – 12% dos genes ( $n=2473$ ) são enriquecidos em tecidos, isto é, tem expressão pelo menos cinco vezes maior em um determinado tecido em comparação a outros tecidos; e 5% ( $n=1026$ ) são os genes enriquecidos em grupo de tecidos, com expressão pelo menos cinco vezes maior em um pequeno grupo de tecidos (2–7 tecidos), em comparação a todos os outros tecidos. Nos testículos são encontrados a maior parte dos genes enriquecidos em tecidos, seguido do córtex cerebral, fígado e pele. Oito por cento de todos os genes não foram detectados em nenhum dos tecidos analisados, indicando a necessidade de mais estudos. A Figura 9 representa a rede de relações entre os genes enriquecidos em tecido e genes enriquecidos em grupo de tecidos. Os círculos de cor azul, quer sejam claros ou escuros, representam os genes de expressão específica e conectados aos seus tecidos, representados por círculos brancos. Os círculos azul-claros mostram o número total de genes enriquecidos em tecido com seus respectivos tecidos em branco. Os círculos azul-escuros representam genes enriquecidos em grupos de tecidos (em branco) e a numeração em seu interior representa o número de genes que estão agrupados em até cinco tipos de tecidos diferentes (mínimo de três genes).

**Figura 9** - Representação da rede do grupo de genes de expressão específica

Fonte: Adaptado de Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. © by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc (FAGERBERG et al., 2014).

Os genes ocupam *locus* dentro do cromossomo e tem seu correspondente no cromossomo homólogo (TRASK, 2002). Se a sequência de nucleotídeos que forma determinado gene for semelhante entre *loci* homólogos paterno e materno, dizemos que o indivíduo é homocigoto para a característica em questão. Se diferem, são heterocigotos. Portanto, a sequência de nucleotídeos presentes em determinado gene não é específica, apresentando diferentes representações genotípicas, que ocupam o mesmo *locus* gênico em cada indivíduo, sendo denominados alelos. Quando a

## Introdução

frequência da sequência de nucleotídeos, que formam os alelos, está presente em cerca de 99,9% da população é considerado o alelo mais comum e as outras sequências não são consideradas. Quando a sequência mais comum está presente em menos de 99% da população, outros alelos são considerados importantes. Se esses ocorrem em menos de 1%, são denominados alelos ou variantes raras (mutações), sendo comumente deletérias para o fenótipo. Caso ocorram em mais de 1%, são denominados alelos ou variantes polimórficas (polimorfismo). Esses últimos são importantes no campo da pesquisa e da prática da genética humana por atuarem como marcadores no processo de mapeamento de um determinado gene em uma região específica do cromossomo (MILLER; THERMAN, 2001).

Existem vários tipos de polimorfismos, sendo o mais frequente o Polimorfismo de Nucleotídeo Único, cuja sigla é SNP (do inglês - ***Single Nucleotide Polymorphism***). É formado pela variação em um único par de base, ocorrendo na frequência de um para cada 1.000 pares, resultando em uma média de 3.000.000 de diferenças entre quaisquer dois genomas humanos. São variações estáveis dentro das espécies, sabendo-se que 85% dos indivíduos da mesma espécie apresentam SNPs em comum e 15% de SNPs específicos para cada subpopulação (BARBUJANI et al., 1997). Podem ser encontrados em qualquer lugar do ADN, quer seja nos éxons, íntrons ou em regiões intergênicas, sendo ou não funcionais, na medida em que levem ou não à alteração da proteína gênica produzida (Figura 10) (NUSSBAUM et al., 2016).

**Figura 10** - Representação dos tipos mais comuns de variações genéticas

Polimorfismo de sítio único - SNP	ATTGGCCTTAACC <b>C</b> CGATTATCAGGAT ATTGGCCTTAACC <b>T</b> CGATTATCAGGAT	VE
Inserção-deleção (Indels)	ATTGGCCTTAACC <b>CGAT</b> CCGATTATCAGGAT ATTGGCCTTAACC <b>---</b> CCGATTATCAGGAT	
Substituição em bloco	ATTGGCCTTAAC <b>CCCC</b> GATTATCAGGAT ATTGGCCTTAAC <b>AGTG</b> GATTATCAGGAT	
Inversão	ATTGGCCTTA <b>ACCCCG</b> GATTATCAGGAT ATTGGCCTT <b>CGGGGGT</b> TATTATCAGGAT	
Varição no número de cópias	ATT <b>GGCCTTAAGGCCTTA</b> ACCCCGATTATCAGGAT ATT <b>GGCCTTA-----</b> ACCTCCGATTATCAGGAT	

Fonte: Adaptado de Guidelines for association studies in Human Molecular Genetics (FREIMER; SABATTI, 2005).

A genética médica, com toda sua complexidade, busca aplicações práticas para o genoma humano, incluindo o entendimento da relação que rege as variações da

## Introdução

expressão gênica decorrente do ambiente, expressa através das inter-relações que ocorrem no exposoma, quer seja por exposição interna, exposição externa específica ou exposição externa geral (WILD, 2012).

### 1.3.1 Genética das populações

A genética das populações dedica-se ao estudo da distribuição das variações genéticas em famílias e comunidades, assim como da frequência com que os alelos são transmitidos de geração em geração, se de forma constante ou variável. Tais fatores dependem de aspectos genéticos, como mutações, e sociais, como cruzamento preferencial e migração.

A genética das populações tem por objetivo tanto identificar diferentes doenças como calcular o risco de determinada patologia (NUSSBAUM et al., 2016), e é fundamentada na Lei de Hardy-Weinberg, formulada por Geoffrey Hardy e Wilhelm Weinberg, que postula que uma população estará em equilíbrio - Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW), quando a frequência de transmissão dos alelos for constante de geração em geração. Para que haja esse equilíbrio, a população deve reunir idealmente as seguintes características:

- a) Ser uma grande população;
- b) Os cruzamentos devem ser aleatórios, não seletivos;
- c) Não deve haver fluxo migratório;
- d) Não deve haver miscigenação.

Portanto, em cruzamentos aleatórios, os alelos são combinados dentro de uma frequência esperada, de acordo com os parâmetros previstos pelo Equilíbrio de Hardy-Weinberg, havendo equilíbrio de ligação entre eles. Na pesquisa médica com desenho de estudo caso-controle, a importância de se realizar o cálculo deste equilíbrio deve-se ao fato de que o grupo controle precisa estar consoante com ele para que as associações genéticas estabelecidas tenham validade (SALANTI et al., 2005).

Existem alelos polimórficos que são transmitidos em blocos, durante a meiose, sem equilíbrio de ligação entre eles. Estes alelos são denominados haplótipos. Estão localizados em *loci* adjacentes do mesmo cromossomo e identificados através da constatação do desequilíbrio de ligação entre eles (LD - linkage disequilibrium). Estes



## Introdução

alelos são mensurados utilizando-se vários métodos, sendo a determinação do  $D'$  e do  $r^2$  os mais usados (<http://www.ensembl.org> (DEVLIN; RISCH, 1995; DEVLIN; ROEDER, 1999) ou <https://haploview.software.informer.com>). Essa associação não aleatória entre alelos de diferentes *loci* ocorre quando um novo polimorfismo surge sobre uma base de alelos polimórficos fixos no gene.

Os haplótipos têm sido utilizados em estudos de associação, uma vez que não há a necessidade de se genotipar todos os polimorfismos que os compõem, bastando identificar o SNP que caracteriza determinado haplótipo, denominado Tag SNP, pois, conhecendo-se os alelos deste polimorfismo, conhecer-se-á as características dos demais que o compõe (SCHNEIDER et al., 2008). Para os 10 milhões de SNPs existentes, há aproximadamente 500.000 Tag SNPs (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/projhapmap/>).

Com o objetivo de aumentar o poder de associação do genótipo ao fenótipo, determinou-se a frequência do menor alelo (MAF), reconhecido como o alelo menos comum em uma dada população (polimórfico). A partir daí são excluídos os que apresentam frequência menor que 5% (TABANGIN; WOO; MARTIN, 2009).

### 1.3.2 Genética e ambiente

A busca por genes associados ao tabagismo tem ocorrido desde o ano 2000, na tentativa de relacionar os genes envolvidos nos vários fenótipos de fumar, quer seja na iniciação ao tabagismo, quantidade de cigarros fumados por dia, grau de dependência à nicotina ou no processo de cessação do uso (LOUKOLA et al., 2014). Geralmente são estudos estatísticos que utilizam a técnica de associação através da varredura ampla do genoma – GWAS (**G**enome **W**ide **A**ssociation **S**tudies), projetado para identificar associações genéticas com características observáveis. O grande problema é que os resultados dessa busca têm sido heterogêneos. Como consequência, a replicação destes estudos tem impedimentos pelo fato de serem frequentemente constituídos de amostras pequenas, o que dificulta a identificação de polimorfismos raros que, somados ao conjunto genômico, são relevantes no desfecho do tabagismo (CAPORASO et al., 2009). Muito embora hajam pesquisas que permitam estabelecer a relação entre vários polimorfismos e os fenótipos de fumar (STEVENS et al., 2008; CHEN et al., 2009), estimando que 40% a 60% do comportamento de fumar seja explicado por mecanismos genéticos, as descobertas



## *Introdução*

genéticas até o momento explicam apenas cerca de 2% da hereditariedade (VINK; WILLEMSSEN; BOOMSMA, 2005; FURBERG et al., 2010; POLDERMAN et al., 2015).

Por outro lado, o conceito de herdabilidade expressa que o fenótipo de determinado traço genotípico numa dada população dependerá da ambiência. Portanto, dependerá da interação entre os fatores genéticos e ambientais, de sorte que a presença do primeiro fator sempre influenciará na expressão do segundo e vice-versa (DAW et al., 2013; DO; MAES, 2016). O fato é que o risco atribuível a um determinado desfecho numa dada população estará incorreto se for avaliado considerando a genética e o ambiente separadamente, sem levar em conta a interação entre ambos. A tecnologia de genotipagem tem evoluído rapidamente, identificando variantes genéticas associadas a desfechos clínicos. A análise de interação entre a genética e o ambiente é feita a partir da interação dos genótipos com as variáveis coletadas relativas ao ambiente e ao estilo de vida, sendo imprescindível o domínio de ambos os temas. Essa análise só terá validade se passível de reprodução em dois ou mais estudos e se trouxer em seu bojo um modelo biológico plausível (HUNTER, 2005). Uma dificuldade relatada é a de se encontrar um modelo biológico que explique a interação. Para transpor essa dificuldade, dois caminhos foram propostos:

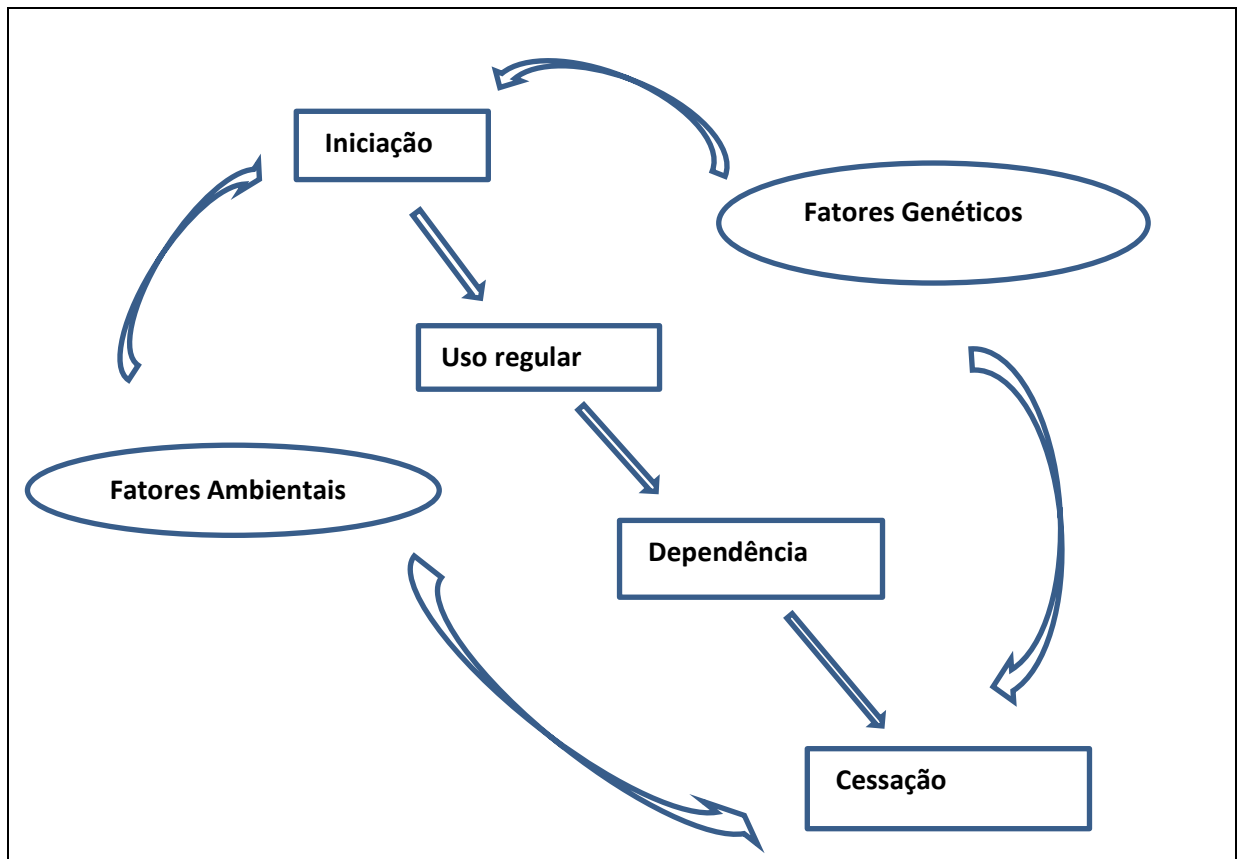
- a) A exigência de valores de 'p' menores que o convencional para excluir interação falso-positiva. Porém, como os estudos geralmente são realizados com amostras pequenas, esse critério inviabilizaria a detecção de interações verdadeiras, ainda que modestas;
- b) Restringir a busca por interações que apresentem plausibilidade do ponto de vista molecular e biológico.

No estudo ora apresentado foi realizada a análise da interação entre os polimorfismos e as variáveis referentes às experiências adversas na infância e, sempre que possível, apresentado um modelo biológico plausível, fornecendo explicação molecular e biológica para as interações observadas.

### **1.3.3 Genética e tabagismo**

São inúmeras as substâncias psicoativas atualmente utilizadas. A probabilidade de uso ou uso abusivo depende do exposoma ao qual o indivíduo foi exposto, isto é, de fatores internos e externos a ele, tal como o sexo, idade, idade ao primeiro uso, uso prévio de outras substâncias psicoativas, existência de doença mental, disponibilidade de acesso, influência social, presença de experiências adversas na infância, questões financeiras e genéticas, entre outras. Por conseguinte, tanto os fatores ambientais quanto os genéticos exercem influência, sendo que os genéticos aumentam progressivamente sua importância até a idade adulta, ao passo que os ambientais, ao contrário, diminuem progressivamente, sugerindo que, à medida que o indivíduo amadurece, ele tem mais liberdade para fazer escolhas, o que aumenta a importância relativa do genótipo (VINK; WILLEMSSEN; BOOMSMA, 2005; BIERUT, 2011) - Figura 11. Esse aspecto é relevante tanto na iniciação do uso das substâncias psicoativas quanto no desenvolvimento da dependência a elas, incluindo o tabagismo.

Na última década vem ocorrendo grande evolução tecnológica, através do emprego do método GWAS, o qual permite o mapeamento de centenas de variações genéticas através dos SNPs. Esse método possibilita ampla varredura genética no esforço de identificar fatores de risco genético no desenvolvimento de doenças (BUSH; MOORE, 2012). A identificação de genes específicos ligados aos distúrbios de dependência química à nicotina tem se revelado um grande desafio. Os primeiros estudos utilizando esse método realizados na área da drogadição foram justamente orientados para essa dependência (BIERUT et al., 2007).

**Figura 11** - Etapas do desenvolvimento da dependência às substâncias psicoativas.

Fonte: (BIERUT, 2011)

O método GWAS permitiu detectar que o cluster gênico CHRNA5,CHRNA3,CHRNA4 no cromossomo 15q25, envolvendo o grupo de genes da subunidade do nAChR  $\alpha 5$ ,  $\alpha 3$  e  $\beta 4$ , está relacionado à dependência nicotínica (BIERUT, 2011), nos seus aspectos vinculados ao tabagismo pesado (BIERUT et al., 2007), à resposta prazerosa ao fumar (SHERVA et al., 2008), à quantidade de cigarros fumados (THORGEIRSSON et al., 2008) e à persistência em fumar por dificuldade na cessação (MUNAFÒ et al., 2011). Estudos sugerem que o alelo CHRNA3-rs1051730[A] é mais comum em fumantes de mais de 10 cigarros/dia do que em não fumantes. Porém, a sua frequência parece estar reduzida em fumantes de menos de 10 cigarros/dia (THORGEIRSSON et al., 2008). O SNP rs1696996 do gene CHRNA5 está firmemente ligado ao SNP rs1051730 no gene CHRNA3 e atua mudando um ácido aspártico residual em asparagina na posição D398N na subunidade  $\alpha 5$ . Além destes achados, uma outra variação parece estar associada ao desenvolvimento da dependência à nicotina. Trata-se do SNP rs6474412, no cromossomo 8p11,

## Introdução

envolvendo o agrupamento gênico da subunidade do receptor nicotínico  $\alpha 6$  e  $\beta 3$  - CHRNA6, CHRN3 (THORGEIRSSON et al., 2010). De forma menos consistente, outra região associada ao uso da nicotina é a do cluster gênico TTC12-ANKK1-DRD2 no cromossomo 11q23 (MORLEY et al., 2006; HUANG et al., 2009), que também está associada à dependência ao álcool e aos opiáceos, estabelecendo uma responsabilidade compartilhada entre as dependências (MORLEY et al., 2006; GELERNTER et al., 2007; LAUCHT et al., 2008; BERGEN et al., 2009). Outro gene associado ao tabagismo é o CYP2A6 - Citocromo P450, família 2, subfamília A polipeptídeo 6, que codifica a enzima que converte nicotina em cotinina, sendo responsável por 70% do seu metabolismo. Polimorfismos funcionais que antagonizam a ação do CYP2A6 têm sido associados com o menor número de cigarros fumados por dia e maior probabilidade de sucesso na cessação (THORGEIRSSON et al., 2010).

Meta-análise com mais de 140.000 participantes envolvendo The Tobacco and Genetics Consortium em parceria com os consórcios European Network of Genetic and Genomic Epidemiology (ENGAGE) e Oxford-GlaxoSmithKline (Ox-GSK), analisaram as 15 regiões gênicas mais significativas envolvidas com o comportamento de fumar, mostrando as seguintes associações (CHEN et al., 2012):

- a) Fenótipo “número de cigarros fumados ao dia” associado ao cromossomo 15, gene receptor de nicotina CHRNA3: o SNP rs1051730[A] mostrou forte associação; o SNP rs16969968[G], variante ocasional nessa região, mostrou ser a segunda maior associação observada. Foi observada também importante associação residual dentro da região do SNP rs1051730[A] com rs684513[G] no CHRNA5 e rs9788682[G] e rs7163730[G]; cromossomo 10 no LOC100188947 SNP rs1329650[G] e rs1028936[A]; cromossomo 19 no EGLN2, perto do CYP2A6 rs3733829[G];
- b) Fenótipo “iniciação ao tabagismo”: foi encontrada relevante associação com oito SNPs no BDNF do cromossomo 11: rs6265[C], rs1013442, rs4923457, rs4923460, rs4074134, rs1304100, rs6484320 e rs879048;
- c) Cessação do tabagismo teve estreita associação a um SNP localizado próximo ao gene DBH no cromossomo 9 - rs3025343[G].

Estudo recente buscou verificar a importância de três *loci* na regulação do tabagismo, por terem sido esses apontados como os mais significativos. São eles

## Introdução

CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4, CHRNA3/CHRNA6 e EGLN2/CYP2A6. Foram analisadas 963 variantes, das quais 71,1% foram consideradas raras por apresentarem frequência do alelo na população geral menor que 0,01%. Dos alelos considerados comuns, isto é, com frequência populacional maior que 1%, 6,0% eram por inserção ou deleção cromossômica e 51,7% eram por SNPs. Essas variantes foram catalogadas como dbSNP141 em um banco de dados público onde armazenam-se informações sobre variações genéticas. O número 141 refere-se à versão correspondente. A conclusão do trabalho é de que nenhuma variante isoladamente explica a suscetibilidade ao tabagismo. Quando considerados em grupo, em todos os três *loci* foram identificados genes específicos, mas não explicando completamente a associação. Provavelmente múltiplas variantes estejam envolvidas no papel regulador (CLARK et al., 2016).

Em estudo com população brasileira, com amostra proveniente do Hospital São Lucas, da Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), composta por 531 participantes, sendo 168 fumantes (casos) e 363 nunca fumantes (controles), foram pesquisados 21 SNPs candidatos a estarem relacionados ao fenótipo de fumar. Nesses, a menor frequência observada nos casos foi de 6% (rs2237781, gene GRM8, cromossomo 7), e a maior, de 54% (rs2268983, gene ACTN1, cromossomo 14). Dos SNPs pesquisados, foi encontrado valor estatístico em dois: 1) rs108363358, gene SLC1A2 com OR=1.47; p=0.047 (valor do (IC 95%) não fornecido pelo autor), associado ao alto risco de começar a fumar e fisiologicamente relacionado à alteração na absorção do neurotransmissor glutamato na sinapse cerebral, ocasionando aumento dos seus níveis extracelulares; 2) rs2268983, gene ACTN1 (OR=1.33; p=0.033 (valor do (IC 95%) não foi fornecido pelo autor), associado ao número de cigarros fumados por dia e fisiologicamente relacionado à plasticidade nas sinapses dos cérebros de mamíferos (DOS SANTOS et al., 2012).

Outras regiões cromossômicas têm sido associadas ao tabagismo:

- a) Quantidade de cigarro: CHRNA3/CHRNA6 no cromossomo 8p11; CYP2A6 no cromossomo 19q13; LOC100188947 no cromossomo 10q25 (FURBERG et al., 2010; THORGEIRSSON et al., 2010);
- b) Iniciação ao tabagismo: BDNF no cromossomo 11p13 (FURBERG et al., 2010);

## Introdução

- c) Cessação do tabagismo: DBH no cromossomo 9q34 (FURBERG et al., 2010).

Meta-análise conduzida pelo Tobacco and Genetics Consortium, incluindo 16 estudos com 74.000 participantes (FURBERG et al., 2010), evidenciou a existência da associação com os seguintes SNPs:

- a) Número de cigarros fumados por dia: CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 rs1051730; LOC100188947 rs1329650 e rs1028936; EGLN2 rs3733829;
- b) Iniciação ao tabagismo: BDNF rs6265 e mais oito SNPs;
- c) Cessação do tabagismo: DBH rs3025343.

Artigo de revisão de 2018 (HANCOCK et al., 2018) apontou 11 genes, distribuídos entre nove cromossomos, contendo 18 SNPs associados ao tabagismo, que apresentaram relevância estatística ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ). Constatou-se, pelo método GWAS, que em um mesmo gene pode-se apresentar mais de um SNP associado ao tabagismo com significância estatística.

Em meta-análise publicada em janeiro de 2019, com participação de 622.406 indivíduos, foram identificados 40 novos SNPs associados ao tabagismo (ERZURUMLUOGLU et al., 2020). Todos os SNPs associados ao comportamento de fumar identificados por revisão da literatura foram incluídos na análise genética dessa pesquisa. A maioria dos estudos descritos foi realizada em população de ancestralidade europeia e afro-americana.

### 1.4 O PROBLEMA

O tabagismo, embora venha declinando globalmente, ainda se constitui numa grande epidemia que tem levado anualmente milhares de pessoas ao óbito em todo o mundo. Entender os fatores a ele relacionados é uma maneira de contribuir para reduzir seu consumo e até mesmo eliminar ou tornar residual seu uso pela sociedade.

A relação entre tabagismo e família vem sendo objeto de estudos e tem logrado demonstrar o papel determinante das experiências adversas na infância. Mais recentemente, tem sido possível conhecer também a influência genética no desenvolvimento dessa complexa relação. A proposição aqui levantada objetiva avaliar a correlação existente entre as experiências adversas na infância e o

## *Introdução*

polimorfismo genético em associação ao tabagismo, o que pode representar um passo importante em direção à melhor compreensão do seu desencadeamento.

### 1.5 OBJETIVOS

#### **1.5.1 Objetivo Geral**

- a) Avaliar a associação entre tabagismo, experiências adversas na infância e polimorfismo genético em uma comunidade universitária brasileira, entre os anos 2015 e 2016.

#### **1.5.2 Específicos**

- a) Descrever as características sociodemográficas dos grupos da pesquisa;
- b) Descrever as características das experiências adversas na infância dos grupos da pesquisa;
- c) Descrever as características quanto ao comportamento de fumar dos tabagistas participantes da pesquisa;
- d) Descrever o polimorfismo genético relacionado ao tabagismo dos grupos da pesquisa;
- e) Avaliar a associação do tabagismo às variáveis sociodemográficas, às experiências adversas na infância e ao polimorfismo genético;
- f) Avaliar a interação entre experiências adversas na infância, polimorfismo genético e tabagismo.

# MÉTODOS



## 2 MÉTODOS

### 2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E POPULAÇÃO ESTUDADA

Estudo observacional do tipo caso-controle, constituído de 551 tabagistas (casos) e 551 não tabagistas (controles), com pareamento na proporção de 1:1 (um controle para cada caso), utilizando-se os critérios idade (mais ou menos três anos), sexo e anos de escolaridade (analfabeto - 8 anos; 9 – 11 anos; 12 anos e mais). Os casos foram definidos como os participantes usuários de produtos com nicotina, quer fosse do tabaco queimado (cigarro, narguilé, cachimbo e charuto), quer fosse do tabaco não queimado (mascado e rapé) ou do cigarro eletrônico. Os controles foram selecionados entre os participantes nunca usuários de tabaco.

A população do estudo foi formada por estudantes e funcionários da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Campus Cuiabá, fundada em 1970, composta por 11.692 estudantes (10.723 de graduação e 969 de pós-graduação, distribuídos em 56 cursos de graduação e 51 de pós-graduação, contando com 3.860 funcionários, sendo 1.189 docentes, 1.601 técnicos (grupo formado por administrativos e médicos preceptores) e 1.070 terceirizados distribuídos entre segurança, limpeza e administração (UFMT, 2018).

Os usuários de produtos com nicotina foram aqui denominados tabagistas/fumantes e os nunca usuários denominados nunca tabagistas/nunca fumantes. Isso porque, entre todos os usuários participantes da pesquisa, 2,5% dos indivíduos faziam uso de cigarro eletrônico e 4,8% do tabaco não queimado (mascado ou rapé), mas sempre em associação com alguma forma do tabaco queimado.

O critério de elegibilidade para o estudo foi ser participante da comunidade universitária da UFMT, Campus Cuiabá, com idade igual ou superior a 18 anos e que concordaram em assinar o TCLE.

Os critérios de inclusão dos tabagistas na pesquisa são descritos no Quadro 1.

Existem diferentes conceitos sobre a definição de tabagistas conforme o produto utilizado. Com relação ao uso de cigarros, a definição foi baseada na orientação aceita pela Organização Panamericana de Saúde (SANTOS et al., 2011):

## Métodos

- a) Nunca tabagistas: aqueles que nunca fumaram ou fumaram menos de 100 cigarros durante toda a vida;
- b) Tabagistas atuais: aqueles que já fumaram 100 ou mais cigarros durante a vida e que ainda estejam fumando.

Com relação aos usuários de narguilé adotou-se a classificação abaixo (MAZIAK et al., 2017):

- a) Nunca fumante: nunca fumou ou experimentou narguilé;
- b) Fumante atual: fumou narguilé pelo menos uma vez no último mês;
- c) Fumante diário: fuma narguilé todos os dias ou na maior parte dos dias da semana;
- d) Fumante semanal: fuma narguilé ao menos uma vez na semana, mas não todos os dias;
- e) Fumante mensal: fuma narguilé ao menos uma vez ao mês, mas menos que uma vez na semana.

Com relação aos fumantes de cigarro enrolado à mão, cachimbo e charuto, não há uma classificação universalmente aceita. Foram considerados usuários os participantes que o fumaram 20 vezes ou mais na vida e o fumaram nos últimos 30 dias (NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION, 2014).

Quanto ao uso dos produtos do tabaco não queimado, isto é, o mascado e o aspirado, bem como o cigarro eletrônico, também não há uma definição na literatura quanto ao seu uso. Foram considerados usuários os que o utilizaram pelo menos uma vez no último mês e vinham fazendo uso por tempo igual ou superior a um ano.

Foram excluídos os participantes que não aceitaram assinar o TCLE, não concordaram em realizar a coleta de sangue ou aqueles que apresentaram impossibilidade técnica em fazê-la, não tabagistas com COex >9 ppm, participantes identificados como ex-usuários de qualquer produto que contivesse nicotina, impossibilidade de pareamento, participantes com material genético inadequado e que não foram considerados elegíveis para a pesquisa (Quadro 1).

Quanto à amostragem, optou-se pela aleatória simples, cujo tamanho amostral considerou o tipo de estudo caso-controle pareado 1:1, contemplando as seguintes premissas:

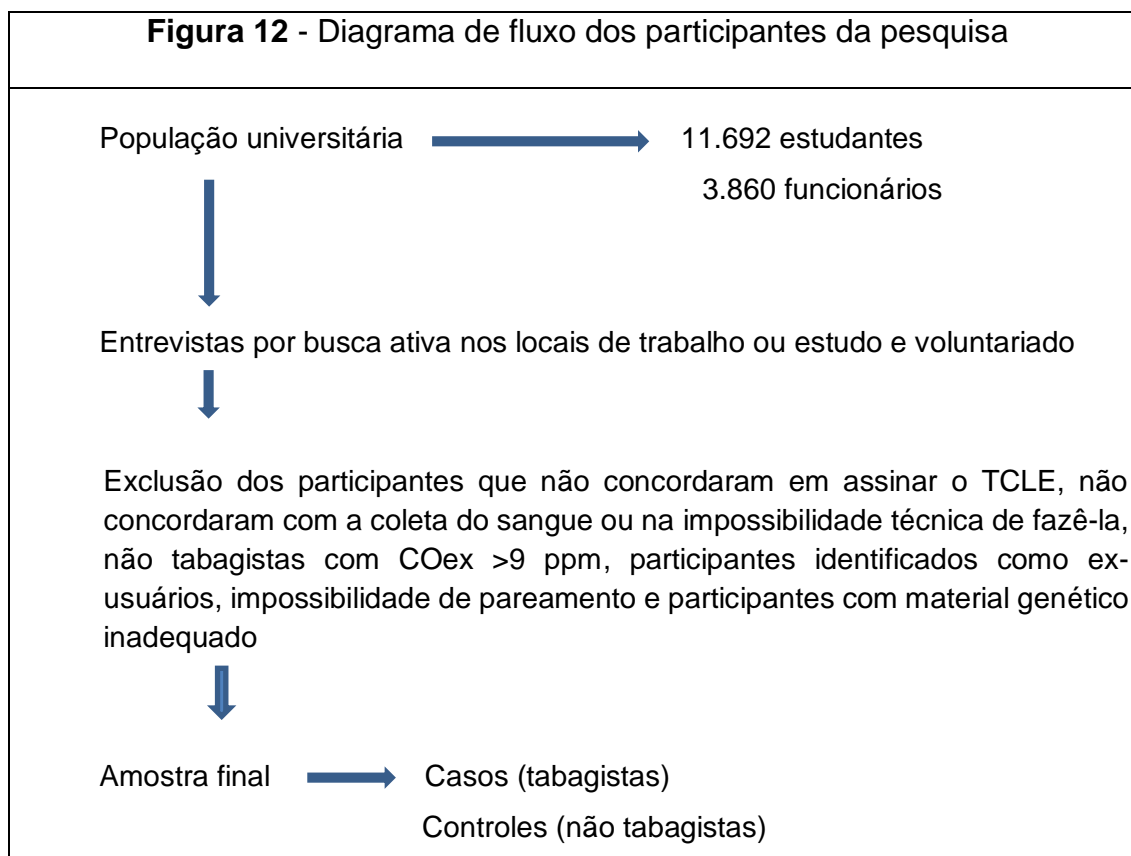
- a) nível de significância de 95,0% (erro  $\alpha=5\%$ );

## Métodos

- b) poder estatístico da amostra de 80,0% (erro  $\beta=20,0\%$ );
- c) proporção esperada de 50% para qualquer polimorfismo genético relacionado ao tabagismo, uma vez que não se conhecia a frequência na população estudada e porque resulta em maior tamanho da amostra;
- d) margem de erro de 10,0% em torno dessa frequência esperada (bicaudal).

<b>Quadro 1 – Definições e critérios de elegibilidade dos usuários de tabaco (casos) conforme produto, frequência e quantidade utilizados</b>	
<b>Produto</b>	<b>Frequência de uso e quantidade</b>
<b>Cigarro</b>	Fumou 100 ou mais cigarros durante a vida e que ainda estejam fumando
<b>Cigarro enrolado à mão</b>	Fumou 20 vezes ou mais na vida e fumou nos últimos 30 dias
<b>Narguilé</b>	Fumante diário: fuma narguilé todos os dias ou na maior parte dos dias da semana
	Fumante semanal: fuma narguilé ao menos uma vez na semana, mas não todos os dias
	Fumante mensal: fuma narguilé ao menos uma vez ao mês, mas menos que uma vez na semana
<b>Cachimbo/charuto</b>	Fumou 20 vezes ou mais na vida e fumou nos últimos 30 dias
<b>Tabaco mascado/ aspirado e cigarro eletrônico</b>	Utilizou a substância pelo menos no último mês e vem fazendo uso há um ano ou mais

Com esse procedimento de amostragem, estimou-se o tamanho da amostra em 408 indivíduos em cada grupo (método de Fleiss com correção de continuidade). Considerando a possibilidade de uma perda amostral de 20%, esse número foi acrescido em 20%, resultando em amostra final de 490 indivíduos em cada grupo (FLEISS; LEVIN; PAIK, 2003). A inclusão dos participantes ocorreu no período de julho de 2015 a outubro de 2016, conforme Figura 12.



O recrutamento dos participantes da pesquisa foi realizado pela pesquisadora e cinco alunos da Liga do Pulmão da UFMT previamente treinados. Feita busca ativa dos participantes da pesquisa em seus locais de trabalho ou estudo. Além disso, foram também incluídos participantes que voluntariamente procuraram a equipe de recrutamento, manifestando desejo de participar do estudo. Foram aceitos indistintamente fumantes e não fumantes. Aos que concordaram em participar, foi lido e entregue o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de participação no estudo (Apêndice A), no qual foi colhida assinatura do participante. Após esse procedimento, foram obtidos os dados necessários à pesquisa, através da aplicação de questionários estruturados (Anexo B; Apêndice B), preferencialmente por entrevista direta, mas aceitando-se por autopreenchimento sob supervisão.

Após o preenchimento dos questionários e no próprio local da entrevista, foi realizada a dosagem do monóxido de carbono no ar expirado e a coleta de oito mL de sangue em veia cubital (em tubos com anticoagulante EDTA).

## 2.2 VARIÁVEIS AVALIADAS

Foram obtidas informações de ambos os grupos participantes da pesquisa com relação às variáveis sociodemográficas e às experiências adversas na infância. A classificação da raça foi segundo o IBGE em branca, preta, amarela, parda e indígena, mas também levando em consideração a auto-declaração de “raça não definida”. A classificação social foi segundo o IBGE, divididos em cinco categorias: A, acima de 20 salários mínimos; B, de 10 a 20 salários mínimos; C, de 4 a 10 salários mínimos; D, de 2 a 4 salários mínimos e E, até 2 salários mínimos. Para o grupo de usuários de tabaco, foram também colhidas informações sobre o comportamento de fumar - Quadro 2.

<b>Quadro 2 – Variáveis avaliadas na pesquisa</b>	
<b>Sociodemográficas</b>	Idade (em anos); sexo; raça (branca, negra, amarela, parda, indígena e sem raça definida – SRD); estado civil (casado, união estável, solteiro, divorciado e viúvo); classe social conforme renda familiar em salário mínimo (A, B, C, D e E); anos de escolaridade (0-8, 9-11 e 12 anos e mais); vínculo funcional (estudantes, funcionários, docentes, técnicos e terceirizados); religião declarada (evangélica, católica, espírita, candomblé, outra religião, não tem religião); prática esportiva (sim e não)
<b>Comportamento de fumar</b>	Uso de cigarro, narguilé, cigarro enrolado à mão, cigarro eletrônico, cachimbo, charuto, outras formas de tabaco - mascado ou rapé; com que idade experimentou pela 1ª vez; qual a frequência de uso no último ano; já parou de fumar alguma vez
<b>Dependência à nicotina</b>	Quanto tempo após acordar fuma o primeiro cigarro; dificuldade para ficar sem fumar em locais proibidos; qual cigarro do dia é o mais difícil de deixar de fumar; quantos cigarros fuma por dia; fuma mais frequentemente durante as primeiras horas do dia; fuma mesmo estando doente
<b>Experiências adversas na infância</b>	Responsividade paterna; responsividade materna; negligência física; abuso físico paterno; abuso físico materno; abuso sexual; abuso de substâncias paterno e abuso de substâncias materno
<b>Polimorfismo genético</b>	Os polimorfismos da pesquisa foram selecionados de duas formas: a) análise pelo GWAS; b) revisão de literatura

A variável idade de iniciação ao tabagismo foi aqui definida como sendo a mesma da idade da experimentação (FURBERG et al., 2010).

A dosagem do COex foi realizada com o aparelho Monitor de Carbono Expirado, modelo Micro Co, fabricado por Care Fusion Germany que, através de um sensor eletroquímico, mede a concentração do COex. Para essa pesquisa foi aceito o valor de até 9ppm como critério de seleção para nunca fumantes (ZAYASU et al., 1997; HORVATH et al., 1998; SANTOS et al., 2001).

**A avaliação das experiências adversas na infância** foi realizada através do questionário da História Familiar de Origem (FBQ) - Versão Breve, que tem por objetivo avaliar essas experiências através do inventário das recordações que o indivíduo tem a respeito da sua família de origem, ocorridas até os seus 18 anos de idade (MELCHERT; KALEMEERA, 2009).

Nesse instrumento, as 68 perguntas foram estruturadas pela escala Likert, uma metodologia que não utiliza a mensuração das respostas em “sim” ou “não”, mas em um número maior de opções, possibilitando ao participante posicionar-se entre diferentes níveis de percepção sobre um mesmo tema. No referido questionário, as perguntas foram formuladas em uma escala de um a cinco, tendo como opções de resposta e pontuação “quase nunca” (1 ponto), “raramente” (2 pontos), “às vezes” (3 pontos), “geralmente” (4 pontos) e “quase sempre” (5 pontos) ou correspondentes. Cada escala é formada por várias perguntas, sendo que quanto maior a pontuação alcançada, melhor é a função familiar. As oito escalas contidas no FBQ - Versão Breve (Anexo B) são:

a) Escala 1 - Responsividade paterna (RPP)

b) Escala 2 - Responsividade materna (RPM)

Ambas as escalas avaliam o grau de suporte, interesse, entendimento, sensibilidade e escuta atenta dos pais, por um lado, até negligência emocional por outro.

c) Escala 3 - Negligência física (NF)

Avalia o grau de cuidado que o participante recebeu quanto a alimentação, vestuário e quando doente ou machucado.

d) Escala 4 - Abuso físico paterno (AFP)

e) Escala 5 - Abuso físico materno (AFM).

Ambas as escalas avaliam o grau e a frequência do abuso físico por parte dos pais, incluindo a violência.

f) Escala 6 - Abuso sexual (AbSx)

## Métodos

Escala que avalia qualquer forma de contato sexual indesejado, não solicitado.

g) Escala 7 - Abuso de substâncias paterno (AbSbP)

h) Escala 8 - Abuso de substâncias materno (AbSbM)

Ambas avaliam a existência de uso abusivo de substâncias psicoativas por parte dos pais e o grau do abuso, tendo sido abordadas nessa pesquisa tabaco, álcool e outras drogas.

Com relação à escala de avaliação de abuso sexual, não foram incluídas as perguntas com numeração de 54 a 57, por impossibilidade de pontuação dos resultados, permanecendo as de número 50,51,52,53 e 58, que são objetivas e passíveis de pontuação (Anexo B).

Quanto à definição da figura paterna ou materna, aceitou-se tanto os pais biológicos quanto pessoas que os substituíssem, independentemente da causa da ausência dos pais biológicos, desde que reconhecidas pelo participante da pesquisa como exercendo a paternagem ou maternagem em sua vida.

**O questionário da História Familiar de Origem (FBQ) - Versão Breve**, instrumento escolhido para avaliação da funcionalidade da família de origem, não fornece valor de corte diferenciando uma família funcional de uma disfuncional (MELCHERT; KALEMEERA, 2009). A solução sugerida pelo autor do questionário, Dr. Timothy P. Melchert, foi a diferenciação a partir da contextualização dos resultados com relação à cultura onde o questionário foi aplicado, através do cálculo da mediana. Portanto, para a avaliação da função familiar em cada uma das oito escalas pesquisadas foi utilizada a seguinte metodologia:

- a) Procedeu-se ao cálculo da mediana para cada participante da pesquisa, em cada conjunto de perguntas que formam uma escala, obtendo-se, assim, um conjunto de 1.102 medianas, que corresponderam aos valores de cada participante para a escala em questão. Cada escala teve o seu próprio conjunto de medianas;
- b) Após concluir o cálculo da mediana de cada participante individualmente, calculou-se a mediana da escala em questão, isto é, do conjunto formado por todas as medianas individualizadas daquela escala. Dessa forma obteve-se a mediana da escala;

- c) A avaliação da função familiar de cada participante para cada escala deu-se da seguinte forma:
- Os participantes que apresentaram o valor de sua mediana individual inferior ao valor da mediana do grupo foi reconhecido como portador de disfunção familiar na área avaliada;
  - Os participantes que apresentaram o valor de sua mediana individual igual ou superior ao valor da mediana do grupo foi reconhecido como portador de funcionalidade familiar na área avaliada.

Após a análise de cada participante em cada escala analisada, definiu-se o número de escalas comprometidas para cada um deles.

**O grau de dependência à nicotina** foi avaliado pelo teste de Fagerström para dependência nicotínica (TFDN) (FAGERSTROM; SCHNEIDER, 1989) apenas nos usuários de cigarro, sendo excluído o cigarro feito à mão ou artesanal e demais produtos com nicotina (Anexo A). Isso porque não é possível obter respostas precisas para esse teste em usuários destes produtos (MAZIAK et al., 2017).

**A avaliação genética** foi realizada após extração do ADN de amostras de sangue armazenadas em tubo com EDTA a 4°C. As amostras foram enviadas de Cuiabá/MT para o Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP, onde foram realizados as extrações e o armazenamento do ADN para posterior análise genética.

A técnica utilizada para extração do ADN foi por coluna de sílica, obtida a partir de amostras de sangue total. Os leucócitos foram separados e tratados com RNase 20mg (Macherey-Nagel) e o ADN foi extraído utilizando-se o QIAmp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN), de acordo com instruções do fabricante. Através de valores de densidade ótica absorvidos a 260nm em espectrofotômetro NanoDrop ND-1000, utilizando 1uL de amostra, determinou-se a concentração do ADN. A pureza aceitável das amostras foi estabelecida com razão  $A_{260/280}$  entre 1,8-2,1. A integridade das amostras foi avaliada por meio do uso de gel de agarose 1%, corado com intercalante de dupla fita SYBR Safe (Invitrogen) e visualizada em fotodocumentador ultravioleta Quantum (VILBER).

Para a determinação do perfil genômico foi utilizada a plataforma Axiom\_PMRA.r3 array, que permitiu a determinação de 845.605 SNPs de cada



## Métodos

participante da pesquisa. Os genótipos foram identificados utilizando Axiom\_PMRA.na35.annot.db.

As referências de genoma humano utilizadas na análise foram (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2020a)(Axiom\_PMRA.na35.r3.a1):

- a) genome-version-ucsc=hg19;
- b) genome-version-ncbi=37 (SUGNET et al., 2004);
- c) genome-version-create\_date=2009-02-00 (EDLUND, 2006);
- d) mitochondrion-version=NC\_012920;
- e) dbSNP-date=2014-10-14;
- f) dbSNP-version=142;
- g) hapmap-date=2008-01-08;
- h) hapmap-version=23;

Os polimorfismos da pesquisa foram selecionados pelo GWAS e por revisão de literatura. A maioria dos estudos descritos foram realizados em população de ancestralidade europeia e afro-americana. Buscamos identificar a presença destes SPNs em nossa população, marcada pela miscigenação. A descrição dos mesmos, com seus respectivos genes, coordenadas cromossômicas, alelos descritos como polimórficos e fenótipos encontram-se descritos no Quadro 3. Os dados foram obtidos através das plataformas:

- a) [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index));
- b) <https://www.snpedia.com/>;
- c) <https://www.genecards.org/>;
- d) <https://www.proteinatlas.org/>;
- e) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Os polimorfismos obtidos a partir da revisão de literatura foram submetidos a análise de associação da frequência alélica e genotípica com o tabagismo, através de três modelos genéticos com o objetivo de garantir que alelos de efeito no fenótipo tabagismo não fossem perdidos por serem analisados por um só modelo. Posteriormente, foram submetidos a análise multivariada, juntamente com as variáveis sociodemográficas e das experiências adversas na infância, sendo o modelo ajustado pelas variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,05$  nas análises de associação. Além disso, foram submetidos a análise de interação com as escalas de experiências adversas na infância associados ao tabagismo.

<b>Quadro 3 –</b> Descrição dos polimorfismos escolhidos para o estudo, com seus respectivos genes, coordenadas cromossômicas, alelos polimórficos e fenótipos (n=1048)				
<b>Gene</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Coordenada cromossômica<sup>1</sup></b>	<b>Alelo Polimorfo<sup>1</sup></b>	<b>Fenótipo<sup>1</sup></b>
CHRNA3	rs938682	15:78604205	G	CT/ CPD
RAB4B	rs3865453	19:40832651	T	CPD
CYP2A6	rs8102683	19:40857860	T	Tabagismo
RAB4B	rs28399442	19:40848553	A	CPD
RMI1	rs2799849	9:84137726	C	IT
ACTN1	rs2268983	14:68941980	G	Tabagismo
ANKK1	rs4938015	11:113393922	T	NE
ATF6	rs141611945	1:161802078	G	NE
BARHL2	rs72720396	1:90726025	G	IT
BCL11A	rs11895381	2:59826592	A	NE
BDNF	rs1304100	11:27550056	G	IMC
BDNF	rs1013442	11:27557399	T	IMC
BDNF	rs879048	11:27617387	C	IMC
BDNF	rs4074134	11:27625738	T	IMC
BDNF	rs4923457	11:27627033	T	IMC
BDNF	rs4923460	11:27635242	T	IMC
BDNF	rs6265	11:27658369	T	Tabagismo/ IMC
BDNF	rs6484320	11:27681641	T	IMC/ NE
BORCS7	rs7096169	10:102858938	G	IT
CABLES1	rs11082304	18:23141009	T	Tabagismo
CADM2	rs35438712	3:85539055	T	IT
CAMKK1	rs758642	17:3883613	A	Tabagismo
CCDC141	rs150493199	2:178856345	A	CT
CDH12	rs6883351	5:22193858	T	IT
CDH23	rs10999845	10:71480604	G	NE continua

<b>Quadro 3 – Descrição dos polimorfismos escolhidos para o estudo, com seus respectivos genes, coordenadas cromossômicas, alelos polimórficos e fenótipos (n=1048) - continuação</b>				
<b>Gene</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Coordenada cromossômica<sup>1</sup></b>	<b>Alelo Polimorfo<sup>1</sup></b>	<b>Fenótipo<sup>1</sup></b>
CEP350	rs6692219	1:180020449	C	IT
CHRNA4	rs2273500	20:63355597	C	CPD/DN
CHRNA5	rs684513	15:78566058	G	VEF1
CHRNA5	rs16969968	15:78590583	A	DN
CHRNA5-CHRNA3- CHRNA4	rs1051730	15:78601997	A	DN/Taba pesado x leve
CHRNA3-CHRNA6	rs1451240	8:42691568	A	DN
CHRNA3-CHRNA6	rs6474412	8:42695355	C	CPD
CNNM2	rs12780116	10:103062189	A	NE
COMT	rs4680	22:19963748	A	RN
CTTNBP2	rs6965740	7:117874786	T	ST / IT
CYP2A6-CYP2B6	rs4105144	19:40852719	C	Tabagismo
CYP2A6-CYP2B6	rs56113850	19:40847202	C	MN/ CPD/ CT
DBH	rs3025343	9:133613233	A	Tabagismo
DNMT3B	rs910083	20:32790884	A	DN
DRD1	rs4532	5:175443147	C	DN
EGLN2	rs3733829	19:40804666	G	CPD
ELFN1	rs10255516	7:1635985	A	IT
EPHX2	rs11776293	8:27560912	T	IT
ERBB3	rs2292239	12:56088396	T	IT
GAPVD1	rs2841334	9:125360041	A	IMC
GPR101	rs1190736	X:137031305	A	IMC
GRB14	rs4423615	2:164581720	A	NE
GRIN2B	rs7313149	12:13675353	C	DM
GRK4	rs2960306	4:2988772	T	CPD
GRM6	rs2645339	5:178989062	G	NE continua

<b>Quadro 3 – Descrição dos polimorfismos escolhidos para o estudo, com seus respectivos genes, coordenadas cromossômicas, alelos polimórficos e fenótipos (n=1048) - continuação</b>				
<b>Gene</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Coordenada cromossômica<sup>1</sup></b>	<b>Alelo Polimorfo<sup>1</sup></b>	<b>Fenótipo<sup>1</sup></b>
GRM8	rs11971186	7:126797843	G	IT
GRM8	rs2237781	7:127034996	A	NE
HDGFRP2	rs76608582	19:4474728	A	Tabagismo
HTR5A	rs6320	7:155070911	A	Tabagismo
KCNJ3	rs6724928	2:155149479	T	IT
LOC100188947	rs1329650	10:91588363	T	Tabagismo
LOC100188947	rs1028936	10:91590040	C	NE
LOC105376939	rs1869244	3:5682844	G	IT
LOC107984214	rs6482190	10:21748880	A	IT
LUZP2	rs10834489	11:24816255	T	NE
MICAL2	rs17477949	11:12197656	T	NE
MSRA	rs4509385	8:10322686	A	NE
HYKK	rs9788682	15:78510244	A	CPD/VEF1
HYKK	rs7163730	15:78522339	G	VEF1
NOL4L	rs57342388	20:32574789	ACGGACG	NE
NR3C2	rs5522	4:148436323	C	NE
OR10A6	rs4523689	11:7929250	G	IT
PDE1C	rs215605	7:32297353	T	CT
PDE4B	rs1937455	1:65951256	G	Ansiedade e Estresse
PJA1	rs1539157	13:89977521	G	IMC / Esquizofrenia
POU3F2	rs9320995	6:98278505	G	Bipolar
PTPRF	rs3001723	1:43572014	A	Café/Hiperatividade
RERE	rs4908760	1:8466082	G	IT
REV3L	rs462779	6:111374684	G	Tabagismo
RUNX1T1	rs3857914	8:92171837	C	IT continua

<b>Quadro 3 – Descrição dos polimorfismos escolhidos para o estudo, com seus respectivos genes, coordenadas cromossômicas, alelos polimórficos e fenótipos (n=1048) - continuação</b>				
<b>Gene</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Coordenada cromossômica<sup>1</sup></b>	<b>Alelo Polimorfo<sup>1</sup></b>	<b>Fenótipo<sup>1</sup></b>
SDK1	rs10807839	7:3304997	G	IT
SEMA6D	rs557899	15:47351598	C	IT
SIX3	rs528301	2:44927769	G	DN / Álcool
SLC1A2	rs10836358	11:35265953	C	NE
SLC4A10	rs13022438	2:161943862	G	IT
SMG6	rs216195	17:2299873	G	IT
TENM2	rs11747772	5:167565703	T	IT
TEX41/PABPC1P2	rs11694518	2:145485765	T	IT
THS - D7B	rs13026471	2:136806452	T	IT
TMEM161B	rs6414946	5:88433894	A	IT
TMEM18	rs2947411	2:614168	A	IMC/ IT
TMEM182	rs6738833	2:103534433	C	IT
TMEM182	rs12616219	2:103736037	A	NE
TNNI3K	rs1514175	1:74525960	G	IMC/ IT
TOB2	rs202664	22:41417882	C	NE
TOX	rs1562612	8:58904509	A	IT
TRIM9	rs8009082	14:51032626	A	NE
TRPC4	rs933006	13:37776056	A	IT
UBAP2L	rs6673752	1:154246701	C	IT
UGT2B10-UGT2A3	rs114612145	4:68880929	G	Tabagismo
UGT2B10-UGT2A3	rs115765562	4:68807835	C	Cotina
USH2A	rs12126638	1:216002354	C	NE
ZSCAN9	rs1150691	6:28200255	A	NE conclusão

CT: cessação tabagismo; CPD: cigarros por dia; IT: iniciação ao tabagismo; NE: não especificado. IMC: índice de massa corpórea; DN: dependência nicotínica; VEF1: volume expiratório forçado no 1º segundo; RN: resposta à nicotina; MN: metabolismo da nicotina; DM: doença mental; ST: status do tabagismo (fumante x nunca fumante).

1. [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index)

## 2.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados do estudo foram verificados e digitados duplamente em planilha MS-Excel (2013) e no Epidata Analysis, versão 2.2.3.187. Para as análises estatísticas utilizou-se o pacote estatístico Stata, versão 12.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

As variáveis sociodemográficas relacionadas ao consumo do tabaco e às experiências adversas na infância foram descritas em suas distribuições de frequência ou em suas medidas de tendência central e de dispersão

Análise univariada de associação das diferentes características estudadas com o tabagismo foi realizada pela regressão logística condicional, utilizando-se como medida de associação a estimativa da razão de chance (odds ratio- OR), com o respectivo intervalo de confiança 95% (IC95%). Para avaliar a associação estatística, foi empregado o teste de qui-quadrado de Pearson e o teste de qui-quadrado para tendência linear para analisar o efeito dose-resposta (para variáveis ordinais discretas). Teste t de *Student* e análise de variância foram utilizados para comparar médias de variáveis contínuas com distribuição normal e variância homogênea entre os grupos. Teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar médias de variáveis contínuas com variância heterogênea entre os grupos (POCOCK et al., 1982).

Análise de associação da frequência alélica e genotípica dos polimorfismos com tabagismo foi realizada utilizando-se diferentes modelos genéticos. O objetivo foi o de garantir que alelos de efeito não fossem perdidos por serem analisados por um determinado modelo específico (LEWIS; KNIGHT, 2012), além de permitir a avaliação do efeito no fenótipo do alelo polimórfico através dos modelos dominante e recessivo. Se dominante, basta uma cópia para manifestação do fenótipo avaliado, enquanto que, se recessivo, são necessárias duas cópias do alelo para sua manifestação.

Os modelos aplicados foram:

a) Modelo por contagem de genótipos, doravante denominado modelo genotípico, comparando-se a frequência dos genótipos homocigoto selvagem, heterocigoto e homocigoto polimórfico entre os grupos caso e controle;

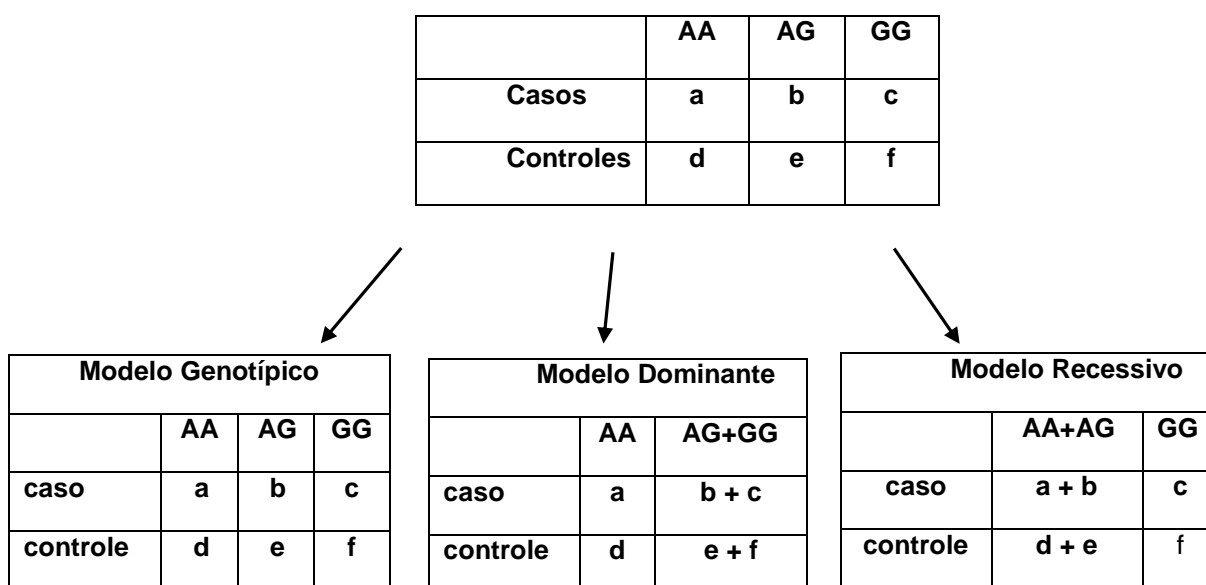
b) Modelo dominante, comparando-se a frequência do alelo homocigoto selvagem com a do heterocigoto e homocigoto polimórfico entre os grupos caso e controle;

## Métodos

c) Modelo recessivo, comparando-se a frequência do alelo homocigoto e heterocigoto selvagem com a do homocigoto polimórfico entre os grupos caso e controle.

Nesses modelos, as frequências dos genótipos de cada polimorfismo foram calculadas e analisadas em tabela de contingência 2 x 2, conforme esquema representativo mostrado na Figura 13.

**Figura 13** - Esquema representativo dos métodos de análise para estudos de associação com polimorfismos, através de diferentes modelos genéticos



A: alelo selvagem; G: alelo polimórfico  
 Fonte: Lewis e Knight, 2012 modificado

Os alelos foram identificados como tipo selvagem ou comum, prevalente, encontrado na maioria das pessoas e tipo mutante, encontrado em menor frequência. Como a mutação aqui estudada é o polimorfismo, serão doravante denominados alelos polimórficos

As frequências dos alelos polimórficos da população geral e nos controles foram verificadas utilizando-se o teste de qui-quadrado, com o objetivo de comparar se as frequências observadas se encontravam dentro dos valores esperados pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg. Foram considerados em desequilíbrio os alelos que mostraram associações com valor de  $p < 0,01$ , os quais foram excluídos da pesquisa. Também foram excluídos os polimorfismos que apresentaram frequência do menor alelo inferior

## Métodos

a 5%. Após a exclusão dos mesmos, passou-se a avaliar a existência de haplótipos, caracterizados pela presença de blocos de polimorfismos em desequilíbrio de ligação entre os alelos (LD - linkage disequilibrium). Tal fato foi avaliado a partir da observação da distância estimada entre os polimorfismos, utilizando-se o software haploview para o cálculo do parâmetro  $D'$ , disponível no site <https://haploview.software.informer.com>, tendo como ponto de corte valores de  $D' \geq 0,75$ . Com essa mesma ferramenta de análise, foram determinadas as frequências dos haplótipos tanto na população geral quando nos grupos de casos e controles, sendo excluídos os que apresentaram frequência menor que 1,0%.

Realizada a análise multivariada pelo método de regressão logística múltipla condicional com razão de emparelhamento 1:1, usando como variável dependente categórica dicotômica o tabagismo (KUPPER; HOSMER; LEMESHOW, 1990). O modelo foi ajustado pelas variáveis sociodemográficas, quanto às experiências adversas na infância e polimorfismos que apresentaram significância estatística na análise univariada, com  $p < 0,05$ . Foram incluídas no modelo final apenas variáveis exploratórias que apresentaram associações com a variável resposta ao nível de  $p < 0,05$  (GREENLAND, 1989). Foram excluídas as variáveis que apresentaram colinearidade.

A análise pelo Genome-wide association study (GWAS) foi realizada. Trata-se de uma abordagem ampla de associação do genoma, sem hipóteses de associação genética, correlacionando milhares de polimorfismos à fenótipos complexos como o do tabagismo. Através dela é possível a identificação de associações estatísticas para posterior investigação das vias moleculares e biológicas envolvidas nas associações. Tem a limitação de que a importância do efeito de qualquer polimorfismo sobre o fenótipo estudado é tipicamente pequena, necessitando estudos com grandes amostras para detecção de associações confiáveis. Para tanto, aplicou-se a análise de componentes principais, utilizada para avaliação genética da ancestralidade. Trata-se de uma análise multivariada que transforma o conjunto maior, de variáveis originais correlacionadas entre si, num novo conjunto menor de variáveis correlacionadas e não correlacionadas entre si, mas que detém a maior parte das informações do conjunto original, pelo estudo de combinações lineares dessas variáveis. Tem por objetivo identificar presença de sub-populações distintas (chamadas componentes) numa grande amostra de dados (HAO et al., 2010). Caracteristicamente, os dois primeiros



## Métodos

componentes principais (1 e 2) são os que separam as amostras com relação à ancestralidade genética.

Por fim, realizou-se também a análise de interação entre cada um dos polimorfismos que permaneceu na pesquisa, após as exclusões referidas anteriormente, com as variáveis relacionadas às experiências adversas na infância associadas ao tabagismo. O objetivo foi verificar a capacidade da variante genética de modular o efeito da exposição ambiental ou vice-versa. Essa interação foi analisada por regressão logística, adicionando-se ao modelo termos multiplicativos entre o SNP e a variável ambiental relacionada à experiência adversa na infância.

Na interpretação dos resultados de todas as análises de associação realizadas, considerou-se o nível de significância estatística estabelecido em 5% (erro alfa = 0,05).

### 2.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, CAAE 43475015.1.3001.0065, parecer 1.103.022 de 03/06/2015; e pelo comitê de ética do Hospital Universitário Júlio Müller, da Universidade Federal de Mato Grosso, CAAE 43475015.1.0000.5541, parecer 1.046.346 de 29/04/2015. A pesquisa foi conduzida em conformidade com os padrões éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque e as devidas orientações sobre a necessidade de cessação do tabagismo foram feitas a todos os participantes do grupo que declararam positivamente essa prática.

### 2.5 FINANCIAMENTO

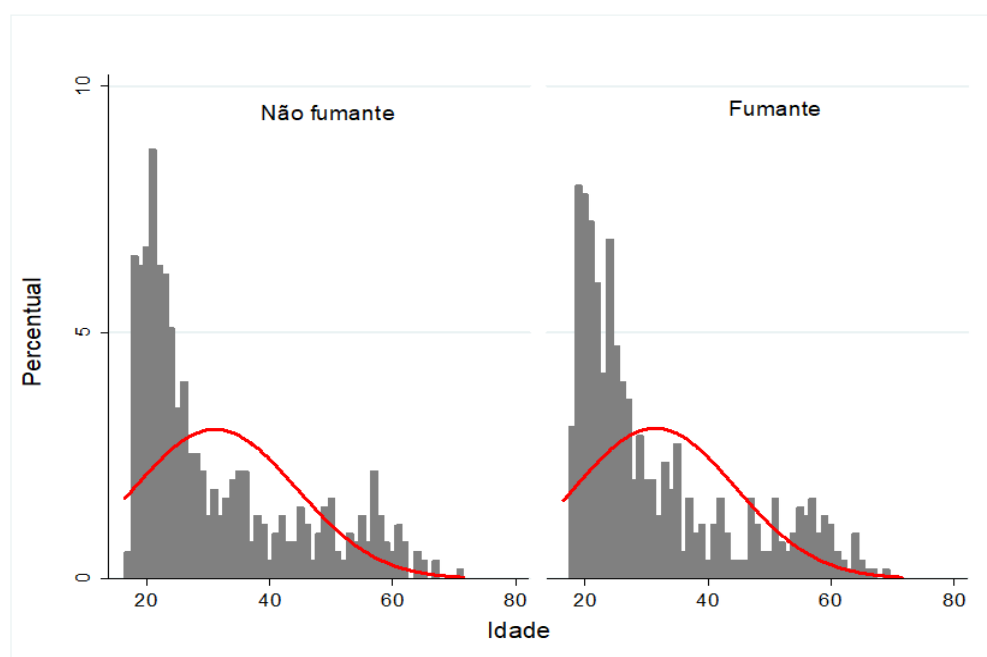
Este estudo foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP. (Redação dada pela Deliberação do CTA Nº 01/2013). Processo nº17/15117-1. Além disso, a pesquisadora recebeu bolsa de estudos do Conselho Nacional de Pesquisa - CNPq, durante o período de junho de 2017 a maio de 2020.

# RESULTADOS

### 3 RESULTADOS

População universitária formada por 11.692 alunos e 3.860 funcionários. Destes, foram entrevistados 1.315 pessoas, representando 5,2% dos alunos e 16,2% dos funcionários. Foram excluídos 213 indivíduos (33 por recusar coleta de sangue, dois por impossibilidade de coleta de sangue, cinco não tabagistas com COex >9 ppm, 15 identificados como ex-usuários e 158 fumantes e não fumantes sem pareamento). Participaram do estudo 551 tabagistas (casos) e 551 nunca tabagistas (controles), pareados por sexo, idade e escolaridade. Em cada grupo, 194 eram mulheres (35,2%), com a média de 31,4 anos ( $\pm 13,0$ ) no grupo dos tabagistas e de 31,1 anos ( $\pm 13,0$ ) no grupo de nunca tabagistas. Quanto à escolaridade, 12,2% tinham até oito anos de estudo, 17% de nove a 11 anos de estudo, e 70,8% 12 anos ou mais de estudo. A distribuição das idades nos grupos fumantes e nunca fumantes encontra-se representada na Figura 14.

**Figura 14** – Histograma da distribuição das idades nos grupos fumantes e nunca fumantes

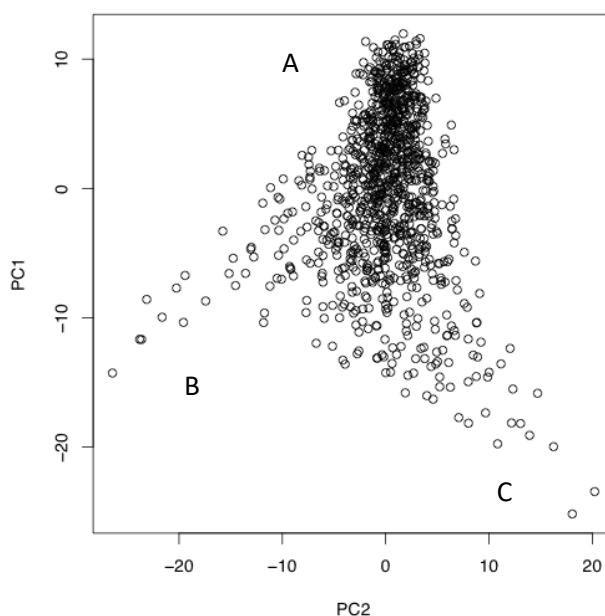


Na Figura 15 pode ser visualizada a representação gráfica da ancestralidade da amostra, elaborada pela técnica de análise multivariada de componentes principais (PCA) através do GWAS. Tem por objetivo identificar presença de sub-populações

## Resultados

distintas numa amostra. Caracteristicamente, os dois primeiros componentes principais, o PC1 e o PC2, separam as amostras com relação a ancestralidade genética. Observou-se ampla miscigenação, com predominância da ancestralidade europeia.

**Figura 15** – Representação gráfica da ancestralidade na população estudada



Ponto A: Ancestralidade Europeia;  
Ponto B: Ancestralidade Africana;  
Ponto C: Ancestralidade Ameríndia.

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas da amostra. Observou-se que a prevalência de tabagismo foi maior entre os participantes negros dentre os demais grupos raciais; menor entre os casados; maior entre os pertencentes a classe social E; maior prevalência entre os participantes do candomblé, espiritismo e entre os que declararam não ter religião e maior entre os estudantes.

**Tabela 1** - Características sociodemográficas dos participantes (n=1102)

	<b>Fumante</b> n (%)	<b>Nunca fumante</b> n (%)	<b>p</b>
<b>Idade<sup>1</sup> (em anos)</b>			
18   24	238 (48,2)	256 (51,8)	0,716
25   34	147 (54,0)	125 (46,0)	
35   44	62 (49,6)	63 (50,4)	
45   54	46 (46,9)	52 (53,1)	
55   64	53 (51,5)	50 (48,5)	
65 anos	5 (50,0)	5 (50,0)	
<b>Sexo</b>			
Feminino	194 (50,0)	194 (50)	1,00
Masculino	357 (50,0)	357 (50)	
<b>Escolaridade em anos</b>			
0   8	67 (50,0)	67 (50,0)	1,00
9   11	94 (50,0)	94 (50,0)	
12	390 (50,0)	390 (50,0)	
<b>Raça<sup>2</sup></b>			
Branca	210 (47,2)	235 (52,8)	0,106
Negra	83 (57,6)	61 (42,4)	
Amarela	6 (40,0)	9 (60,0)	
Parda	240 (50,1)	239 (49,9)	
Indígena	4 (44,4)	5 (55,6)	
Sem raça definida	2 (20,0)	8 (80,0)	
<b>Estado civil</b>			
Casado	76 (39,6)	116 (60,4)	0,001
União estável	102 (63,0)	60 (37,0)	
Solteiro	338 (49,7)	342 (50,3)	
Divorciado	27 (50,0)	27 (50,0)	
Viúvo	8 (57,1)	6 (42,9)	
<b>Renda familiar<sup>3</sup></b>			
Classe E	38 (66,7)	19 (33,3)	0,067
Classe D	189 (50,3)	187 (49,7)	
Classe C	124 (51,9)	115 (48,1)	
Classe B	135 (46,7)	154 (53,3)	
Classe A	65 (46,1)	76 (53,9)	
<b>Religião declarada</b>			
Católica	225 (47,7)	247 (52,3)	<0,001
Evangélica	72 (32,4)	150 (67,6)	
Espírita	50 (65,8)	26 (34,2)	
Candomblé	3 (75,0)	1 (25,0)	
Outras	28 (59,6)	19 (40,4)	
Nenhuma	173 (61,6)	108 (38,4)	
<b>Vínculo funcional<sup>4</sup></b>			
Docente	15 (48,4)	16 (51,6)	0,189
Técnico/terceirizado	216 (46,8)	245 (53,2)	
Estudante	320 (52,5)	290 (47,5)	
<b>Esporte</b>			
Sim	282 (50,5)	277 (49,5)	0,763
Não	269 (49,5)	274 (50,5)	

1. Categorização da idade segundo VIGITEL; 2. Raça conforme IBGE; 3. Renda conforme IBGE, divididos em cinco categorias: A, acima de 20 salários mínimos (sm); B, de 10 a 20 sm; C, de 4 a 10 sm; D, de 2 a 4 sm e E, até 2 sm. SM 2015 - R\$742,00; 4. Abrange todos os vínculos com a universidade, quer seja como funcionários (docentes, técnicos ou terceirizados) ou estudantes.

## Resultados

A Tabela 2 apresenta as características das escalas de avaliação das experiências adversas na infância com relação ao tabagismo e avaliadas pelo Questionário da História Familiar de Origem (FBQ) - Versão Breve (Anexo II). Quanto à quantidade de escalas comprometidas por participante, observou-se maior predomínio de tabagistas a partir de uma única escala comprometida, sendo de 100% quando houve envolvimento de sete a oito escalas. Quanto às categorias, observou-se maior predomínio entre os tabagistas nas oito escalas analisadas.

**Tabela 2** – Distribuição das escalas de avaliação das experiências adversas na infância quanto ao número e quanto às categorias analisadas (n=1102)

<b>Escalas</b>	<b>Fumantes n (%)</b>	<b>Nunca fumantes n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Quantidade</b>			
0	111 (37,8)	183 (62,2)	<0,001
1	187 (48,7)	197 (51,3)	
2	139 (56,5)	107 (43,5)	
3 - 4	83 (60,6)	54 (39,4)	
5 - 6	24 (70,6)	10 (29,4)	
7 - 8	7 (100,0)	0 (0,0)	
<b>Categorias</b>			
Responsividade paterna	139 (61,0)	89 (39,0)	<0,001
Responsividade materna	57 (75,0)	19 (25,0)	<0,001
Negligência física	39 (62,9)	23 (37,1)	0,036
Abuso físico paterno	32 (55,2)	26 (44,8)	0,397
Abuso físico materno	39 (62,9)	23 (37,1)	0,036
Abuso sexual	99 (60,4)	62 (38,5)	0,002
Abuso substância paterno	316 (53,4)	265 (45,6)	0,001
Abuso substância materno	196 (60,9)	138 (41,3)	<0,001

### 3.1 CARACTERIZAÇÃO QUANTO AO TABAGISMO

O cigarro foi o produto mais consumido (87,1%); o narguilé foi o segundo mais utilizado (22,1%), seguido dos demais produtos. Foi observado o consumo de forma isolada ou em associação - Tabela 1 Suplementar.

Realizada a avaliação do grau de dependência à nicotina por média de idade e por média da quantidade de escalas de experiências adversas na infância comprometidas entre os fumantes de cigarro. Quanto ao grau de dependência à

## Resultados

nicotina, observou-se predomínio de baixa dependência (71,7%), sendo que a média dependência foi observada em 17,7% e a alta em 10,6%. Com relação à quantidade de escalas ACE comprometidas, observou-se que nos participantes com baixa dependência à nicotina a média de escalas comprometidas foi 1,56 ( $\pm 1,43$ ), enquanto na média e alta dependência foi 2,33 ( $\pm 1,58$ ) e de 2,24 ( $\pm 1,38$ ), respectivamente ( $p < 0,001$ ).

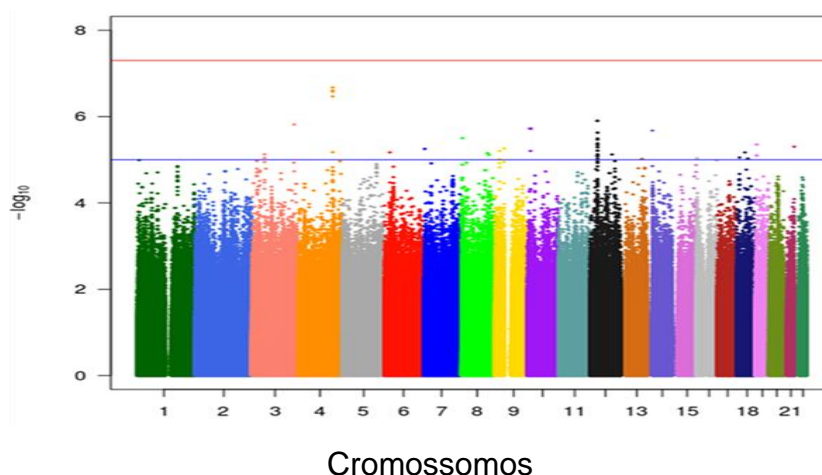
### 3.2 POLIMORFISMO GENÉTICO

Os polimorfismos da pesquisa foram selecionados a partir da análise pelo GWAS (Quadro 4) e pela revisão de literatura (Quadro 3). Destes últimos, 88,9% encontraram-se presentes na amostra e foram submetidos as análises univariada, multivariada e de interação.

#### 3.2.1 Análise pelo Genome Wide Association Studies - GWAS

Através dessa abordagem foi realizada a avaliação comparativa das frequências dos alelos entre fumantes e não fumantes, a partir de testes de múltiplas comparações, sem hipóteses de associação genética, correlacionando 845.605 polimorfismos de cada participante da pesquisa ao fenótipo tabagismo – Figura 18. Observou-se que alguns polimorfismos foram sugestivos de associação com o tabagismo por apresentarem valores de p entre  $5 \times 10^{-5}$  e  $5 \times 10^{-8}$  (entre as linhas azul e vermelha da Figura 16).

**Figura 16** - Gráfico Manhattan plot exibindo o resultado da análise de associação dos polimorfismos ao tabagismo pelo método GWAS



## Resultados

O Quadro 4 apresenta os dados dos polimorfismos da amostra sugestivos de associação com o tabagismo através do GWAS. Optou-se por registrar os que apresentaram valor de  $p < 5 \times 10^{-7}$ , tendo em vista ser esse valor o mais próximo da significância estatística, que é  $p < 5 \times 10^{-8}$ .

<b>Quadro 4 - Polimorfismos da amostra sugestivos de associação com o tabagismo através do GWAS</b>		
<b>Polimorfismo</b>	<b>Gene</b>	<b>Função biológica do gene</b>
rs1403454	ATP5LP4, DCLK2	Ação inibitória sobre os genes dependentes de CREs - CAMP Responsive Element, que codificam proteínas de ligação que respondem ao cAMP, provavelmente por fosforilação do coativador do gene CREB CRT2 (TORC2)
rs12680491	CSMD1	Desconhecida
rs138826204	Não identificado	-
rs138444739	SINHCAF	Importante repressor de genes que codificam componentes da via de sinalização TGF- $\beta$
rs261871	BICD1	Regula o transporte do retículo endoplasmático para o Complexo de Golgi através da coordenação das atividades das proteínas dineínas
rs10129927	Não identificado	-
rs113043828	CATSPERD	Auxilia o complexo CatSper, envolvido na hiperativação de células espermáticas, processo necessário para a motilidade espermática, essencial no final da preparação dos espermatozoides para a fertilização
rs20069527	Não identificado	-

### **a) Polimorfismo rs1403454, gene ATP5LP4, DCLK2**

*Polimorfismo rs1403454*, variante intrônica, alelos A/T, localização cromossômica 4:148813816, associado ao fenótipo cardiomegalia (NEWTON-CHEH et al., 2007).

*ATP5LP4*: trata-se de um pseudogene. Os pseudogenes são definidos como regiões do ADN estruturalmente similares a genes, mas que sofreram mutação, perdendo sua função. Portanto, são regiões não transcritas, incapacitadas de levar à síntese proteica, entendidas como não funcionais. Porém, surgiram evidências de que alguns pseudogenes não são inteiramente inativos, tendo papel na expressão e regulação gênica (BALAKIREV; AYALA, 2003; EL-HANI; NARDI, 2005) e que 19% deles são, de fato, transcritos (BIRNEY et al., 2007).



## Resultados

O *pseudogene ATP5LP4* ou *ATP5MGP4* - ATP Sintetase Membrana Subunidade G Pseudogene 4, com localização citogenética 4q31.23, não está associado a nenhum fenótipo (HUGO GENE NOMENCLATURE COMMITTEE, 2020), sendo, portanto, até o momento identificado como região não funcional.

O *gene DCLK2*, com localização citogenética 4q31.23, codifica a proteína Doublecortin-like kinase 2, a qual é membro da superfamília da proteína cinase e da família da duplecortina, contendo dois domínios de duplecortina N-terminais, que se ligam a microtúbulos, regulando a polimerização. Contém ainda um domínio C-terminal de serina-treonina cinase, que tem importante ação regulatória em múltiplas interações proteína-proteína. A atividade de polimerização de microtúbulos da Doublecortin-like kinase 2 é independente de sua atividade como proteína cinase (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020b).

A proteína Doublecortin-like cinase 2 tem localização intracelular e tem ação inibitória sobre os genes dependentes de CREs - **CAMP Responsive Element**, que codificam proteínas de ligação que respondem ao cAMP, provavelmente por fosforilação do coativador do gene CREB *CRTC2* (*TORC2*), identificado como codificador da proteína Coativador de transcrição, regulado por CREB 2. Tem expressão em vários tecidos, mas com predominância absoluta no tecido cerebral: córtex, hipocampo e cerebelo (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020c). Um outro gene da mesma família, o gene Doublecortin, tem papel no estabelecimento da organização do hipocampo e sua ausência resulta em um fenótipo epiléptico grave com letalidade (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020b).

### **b) Polimorfismo rs12680491, gene CSMD1**

*Polimorfismo rs12680491*, variante intrônica, localização cromossômica 8:3965394, alelos T/C/G, gene *CSMD1*, fenótipo desconhecido.

*Gene CSMD1*, localização citogenética 8p23.2, codifica a proteína *CSMD1* - **CUB and Sushi Multiple Domains 1**, localizada na membrana celular, com mRNA expresso principalmente no cérebro e testículo, mas também na placenta, baço, pulmão e rim (FAGERBERG et al., 2014). Não há ainda definição quanto à sua função ou ação molecular (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020d).

**c) Polimorfismo rs138826204, gene não identificado**

Polimorfismo rs138826204 é uma variante intergênica, localização cromossômica 10:13245639, alelos T/C, não sendo definido gene a ele associado (GTEX PORTAL, 2020) e nem associação com algum fenótipo.

**d) Polimorfismo rs138444739, gene *SINHCAF***

Variante intrônica, localização cromossômica 12:31285225, alelos T/G, não tendo sido ainda identificado fenótipo a ele associado.

O gene *SINHCAF*, localização citogenética 12p11.21, codifica a proteína Fator associado ao complexo SIN3-HDAC, de localização intracelular (nucleoplasma e citoplasma). Trata-se de uma das várias subunidades do complexo Sin3 deacetilase (Sin3 / HDAC), cuja função é regular a transcrição gênica pela desacetilação de resíduos de lisina na região N-terminal das histonas nucleares (H2A, H2B, H3 e H4), através da enzima Histona-desacetilase 2 (HDAC2). Esta subunidade é importante para a repressão de genes que codificam componentes da via de sinalização TGF-beta, que está envolvida em muitos processos celulares, incluindo crescimento, diferenciação, apoptose e homeostase celular. A proteína Fator associado ao complexo SIN3-HDAC é um componente central do complexo SIN3A (*SINHCAF*, SIN3A, HDAC1, SAP30, RBBP4, OGT e TET1), que se encontra presente em células-tronco embrionárias. Promove a estabilidade de SIN3A e sua presença na cromatina é essencial para manter o potencial de rápida proliferação das células embrionárias, ao mesmo tempo em que garante a fase G1 curta do ciclo celular, evitando, assim, o nascimento prematuro da linhagem. Desempenha, também, importante papel na regulação da transcrição e na progressão do ciclo celular e seu desenvolvimento (MUÑOZ et al., 2012; THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020e), encontrando-se expressa em todos os tecidos do organismo, inclusive o cerebral (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020f).

**e) Polimorfismo rs261871, gene *BICD1***

Variante intrônica, alelos C/T, localização cromossômica 12:32304731, fenótipo desconhecido.

## Resultados

O gene *BICD1*, localização citogenética 12p11.21, codifica a proteína Adaptador de carga BICD 1, de localização intracelular. O BICD1 regula o transporte do retículo endoplasmático para o Complexo de Golgi através de microtúbulos do complexo motor dineína-dinactina, coordenando as proteínas dineínas, que são proteínas citoesqueléticas motoras com múltiplas subunidades. Regula esse processo de forma independente do complexo de revestimento da proteína 1 (COP1). As COP1 também estão envolvidas no transporte celular, porém, através da formação de vesículas membranosas, promovendo o transporte no sentido Complexo de Golgi para o retículo endoplasmático. As COP2 fazem o transporte no sentido inverso (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020g). Esse gene encontra-se expresso em todo o organismo de forma homogênea.

### **f) Polimorfismo rs10129927, gene não identificado**

Variante intergênica, com localização cromossômica 14: 20186176, associação gênica e fenótipo desconhecidos (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2020a; PORTAL GTEX, 2020).

### **g) Polimorfismo rs113043828, gene *CATSPERD***

Variante intrônica, localização cromossômica 19:5731058, alelos C/T. Fenótipo desconhecido.

O gene *CATSPERD*, localização citogenética 19p13.3, codifica a proteína Canal catiônico esperma associado à subunidade auxiliar delta, localizada na membrana celular. Trata-se de uma proteína de desenvolvimento que participa do processo biológico da espermatogênese, tendo por função auxiliar o complexo CatSper, envolvido na hiperativação de células espermáticas. Tal processo é necessário para a motilidade do espermatozoide, essencial na fertilização. Encontra-se expressa amplamente nos órgãos reprodutores masculinos e minimamente no cérebro, não sendo ainda identificado fenótipo a ela associado.

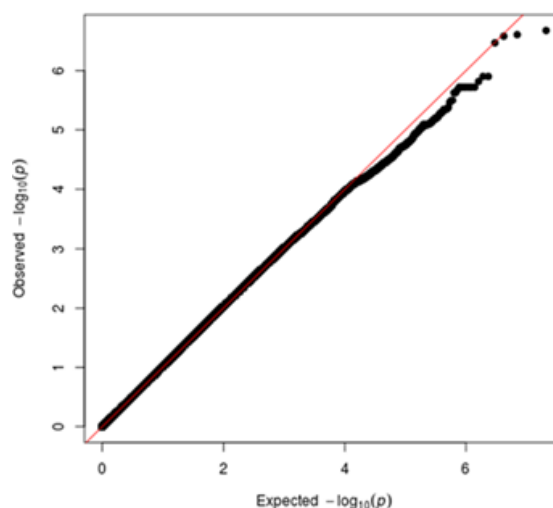
### **h) Polimorfismo rs20069527, gene não identificado**

Variante desconhecida, sem informação na literatura.

## Resultados

Através do GWAS também se obteve o gráfico de dispersão Q-Q plot ilustrando o valor de 'p' quanto a frequência dos polimorfismos: valor de 'p' da distribuição observada (fumantes) *versus* valor de p da distribuição esperada (nunca fumantes). A figura confirma a pressuposição de normalidade da distribuição quanto a frequência dos polimorfismos - Figura 17. No gráfico obtido não se observa inflação das predições genômicas.

**Figura 17** – Gráfico de dispersão dos valores de significância (p), mostrando a distribuição observada *versus* a distribuição esperada do valor p



A Tabela 2 Suplementar apresenta a comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes); dados da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) - <http://www.ensembl.org/index.html>.

Foram excluídos do estudo os polimorfismos que apresentaram frequência do menor alelo (MAF) inferior a 5% ( $MAF < 0,05$ ) e/ou Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW), com  $p < 0,01$ , correspondendo a 6,1% da amostra. São eles:

- a) rs6320 (gene HTR5A) – MAF 0,01
- b) rs2841334 (gene GAPVD1) - MAF  $< 0,01$  e EHW  $< 0,01$
- c) rs3025343 (gene DBH) – MAF 0,03
- d) rs6482190 (LOC107984214) – EHW  $< 0,01$

## Resultados

e) rs76608582 (HDGFRP2) – MAF 0,01 e EHW <0,01

f) rs28399442 (RAB4B) - EHW <0,01

### 3.2.2 Análise dos Haplótipos

Na busca ativa por polimorfismos que se encontravam em desequilíbrio de ligação e formando haplótipos, foram encontrados blocos de haplótipos nos cromossomas 8, 10, 11, 15 e 19, representados abaixo. No ápice de cada uma das figuras encontra-se uma barra em branco, representando o cromossomo em análise, com a posição de cada polimorfismo em sua estrutura representado por linhas verticais. Entre parênteses encontram-se os valores, em quilobases (kb), do tamanho de cada bloco. Os valores de  $D'$  estão representados pela cor do losango vermelho, e se refere à distância estimada entre os polimorfismos, variando de zero a um, tendo como ponto de corte para definir desequilíbrio de ligação valores de  $D' \geq 0,75$ . Quanto mais intenso o vermelho, maior o desequilíbrio de ligação. Os números no interior do losango representam os valores de  $D'$  em percentagem – quanto mais próximo do 1,00, maior a ligação entre os polimorfismos em questão.

Segue, abaixo, a descrição dos haplótipos encontrados entre os polimorfismos da amostra:

1. Cromossoma 8: um bloco de haplótipos de 3kb, constituído por dois dos seis polimorfismos participantes da pesquisa pertencentes a esse cromossoma: - rs1451240 e rs64744129 (gene CHRNA6-CHRNA6), formando os haplótipos GT (67,7%), GC (0,1%) e AC (32,2%).  $D'$  de 1,00 (Figura 18).

Na figura 18 encontra-se a representação do bloco de haplótipo encontrado no cromossoma 8, constituído por dois polimorfismos, rs1451240 e rs64744129, que se encontram em desequilíbrio de ligação. Portanto, são alelos polimórficos transmitidos em conjunto na fase de meiose celular.

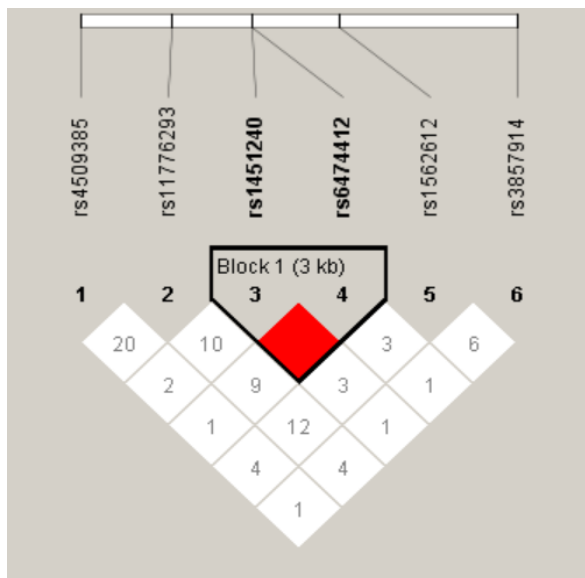
2. Cromossoma 10: um bloco de haplótipos de 1kb, constituído por dois dos cinco polimorfismos da amostra pertencentes a esse cromossoma: rs1329650 e rs1028936 (gene LOC100188947), formando os haplótipos GA (70,9%), GC (0,3%), TC (18,6) e TA (10,2%). O valor de  $D'$  é de 0,98 (Figura 19).

Na figura 19 encontra-se a representação do bloco de haplótipo encontrado no cromossoma 10, constituído por dois polimorfismos, rs1329650 e rs1028936, que se

## Resultados

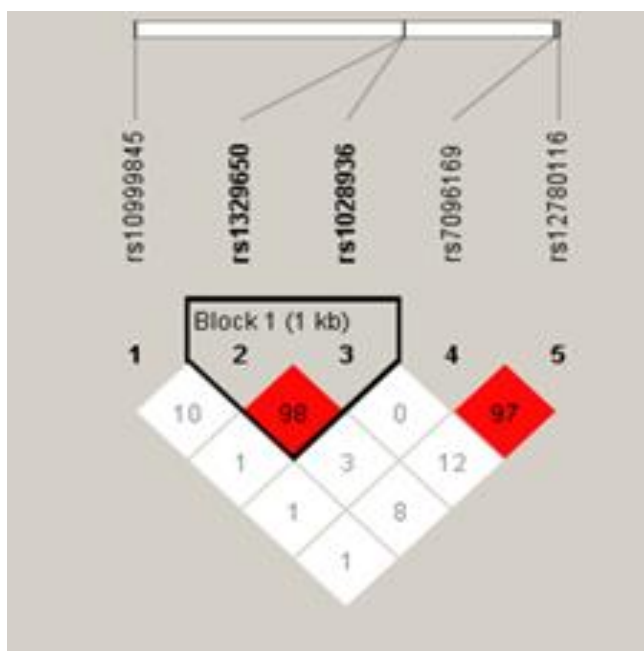
encontram em desequilíbrio de ligação. Portanto, são alelos polimórficos transmitidos em conjunto na fase de meiose celular.

**Figura 18** – Representação do bloco de haplótipos do cromossoma 8



Fonte: Adaptação da figura gerada pelo *software* Haploview 4.2

**Figura 19** – Representação do bloco de haplótipos do cromossoma 10



Fonte: Adaptação da figura gerada pelo *software* Haploview 4.2

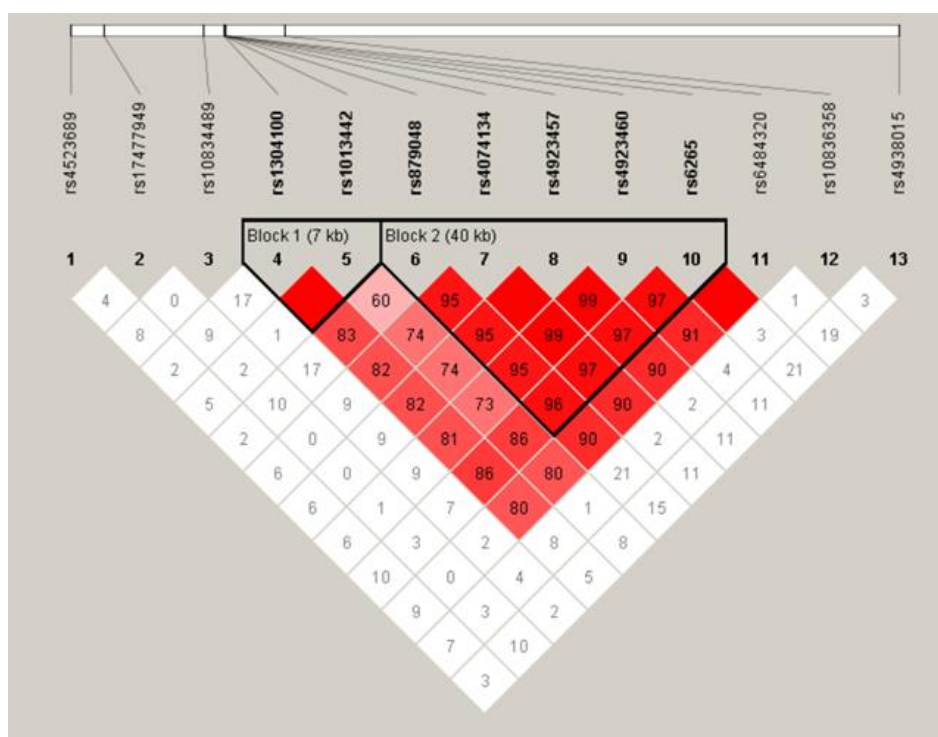
## Resultados

3. Cromossoma 11: os polimorfismos encontraram-se organizados em dois blocos de haplótipos (Figura 20):

- Bloco 1, de 7kb, constituído por dois dos 13 polimorfismos participantes da pesquisa pertencentes a esse cromossoma: rs1304100 e rs1013442 (gene BDNF), formando os haplótipos AA (69,3%), GT (22,7%) e GA (8,0%). O valor de  $D'$  é 1,00.
- Bloco 2, de 40kb, constituído por cinco dos 13 polimorfismos participantes da pesquisa pertencentes a esse cromossoma – rs879048, rs4074134, rs4923457, rs4923460 e rs6265 (gene BDNF), formando os haplótipos ACAGC (73,7%), AT (0,9%), CTTTT (14,7%), CCAGC (6,1%) e CTTTC (4,6%). O valor de  $D'$  é 0,96.

Na figura 20 encontra-se a representação dos blocos de haplótipos encontrados no cromossoma 11. O bloco 1 é constituído por dois polimorfismos, rs1329650 e rs1028936 e o bloco 2, constituído por cinco polimorfismos, rs879048, rs4074134, rs4923457, rs4923460 e rs6265. Ambos se encontram em desequilíbrio de ligação, sendo transmitidos em conjunto na fase de meiose celular.

**Figura 20** – Representação dos blocos de haplótipos do cromossoma 11



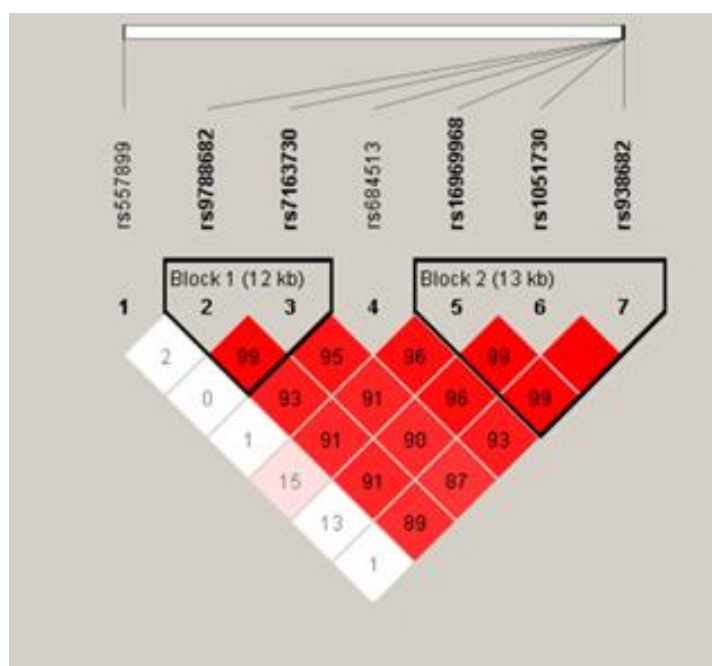
Fonte: Adaptação da figura gerada pelo software Haploview 4.2

## Resultados

4. Cromossoma 15: os polimorfismos encontram-se organizados em dois blocos de haplótipos (Figura 21):
- Bloco 1, de 12kb, constituído por dois dos sete polimorfismos participantes da pesquisa pertencentes a esse cromossoma: rs9788682 e rs7163730 (gene HYKK), formando os haplótipos GA (65,2%), GG (3,6%), AG (31,0%) e AA (0,2%). O valor de  $D'$  é de 0,99.
  - Bloco 2, de 13kb, constituído por três dos sete polimorfismos participantes da pesquisa pertencentes a esse cromossoma: rs16969968, rs1051730 e rs938682 (genes CHRNA5, CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 e CHRNA3), formando os haplótipos GGA (37,3%), GGG (36,5%), AAA (25,0%) e GAA (1,1%). O valor de  $D'$  é 0,99.

Na figura 21 encontra-se a representação dos blocos de haplótipos encontrados no cromossoma 15. O bloco 1 é constituído por dois polimorfismos, rs9788682 e rs7163730 e o bloco 2, constituído por três polimorfismos, rs16969968, rs1051730 e rs938682. Ambos se encontram em desequilíbrio de ligação, sendo transmitidos em conjunto na fase de meiose celular.

**Figura 21** – Representação dos blocos de haplótipos do cromossoma 15



Fonte: Adaptação da figura gerada pelo *software* Haploview 4.2

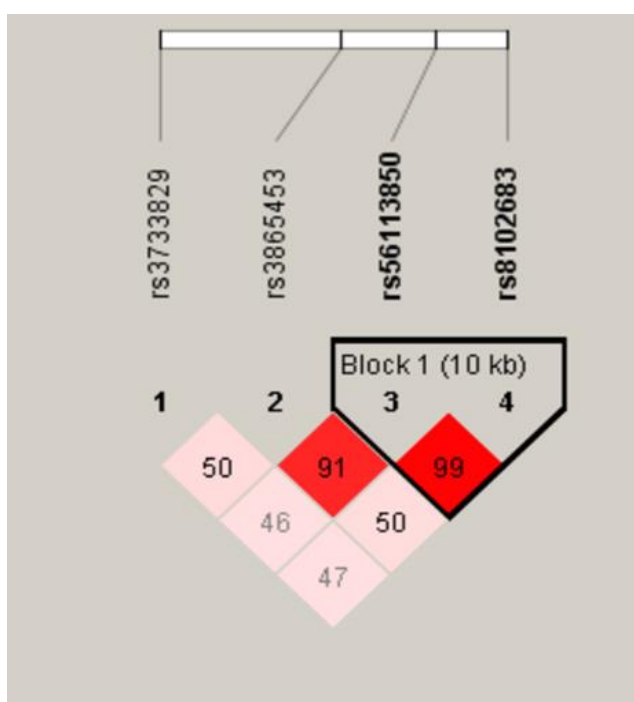


## Resultados

5. Cromossoma 19: formando um bloco de 10kb, constituído por dois dos quatro polimorfismos participantes da pesquisa pertencentes a esse cromossoma: rs56113850 e rs8102683 (gene CYP2A6-CYP2B6 e CYP2A6), formando os haplótipos CC (52,1%), CT (0,1%), TT (24,0%) e TC (23,8%). O valor de  $D'$  é 0,99 (Figura 22).

Na figura 22 encontra-se a representação do bloco de haplótipo encontrado no cromossoma 19, constituído por dois polimorfismos, rs56113850 e rs8102683, que se encontram em desequilíbrio de ligação. Portanto, são alelos polimórficos transmitidos em conjunto na fase de meiose celular.

**Figura 22**– Representação do bloco de haplótipos do cromossoma 19



Fonte: Adaptação da figura gerada pelo *software* Haploview 4.2

Foram excluídos da análise os haplótipos que apresentaram frequência menor que 1,0%, a saber:

- Cromossoma 8, bloco 1: haplótipo GC
- Cromossoma 10, bloco 1: haplótipo GC
- Cromossoma 11, bloco 2: haplótipo AT
- Cromossoma 15, bloco 1: haplótipo AA
- Cromossoma 19, bloco 1: haplótipo CT

## Resultados

## 3.3 ANÁLISE UNIVARIADA

A Tabela 3 apresenta os dados da análise univariada entre tabagismo e as variáveis sociodemográficas - raça, estado civil, renda familiar, religião declarada e vínculo funcional com a UFMT.

Observou-se que as variáveis "pertencer à raça negra", "ser aluno da UFMT" e "não ter religião" foram associadas ao tabagismo como fatores de risco.

**Tabela 3** – Associação do tabagismo às variáveis sociodemográficas (n=1102)

Variável	Fumante n (%)	Nunca fumante n (%)	OR bruta (IC95%)	p
<b>Raça<sup>1</sup></b>				
Não negra	468 (48,8)	490 (51,2)	1,00	0,046
Negra	83 (57,6)	61 (42,4)	1,45 (1,01-2,08)	
<b>Estado civil</b>				
Casado / União estável	178 (50,3)	176 (49,7)	1,00	0,874
Demais	373 (49,9)	375 (50,1)	1,02 (0,75-1,40)	
<b>Renda familiar<sup>2</sup></b>				
Classe A/B/C	324 (48,4)	345 (51,6)	1,00	0,149
Classe D/E	227 (52,4)	206 (47,6)	0,82 (0,62-1,07)	
<b>Religião declarada</b>				
Sim	378 (46,0)	443 (54,0)	1,00	<0,001
Não	173 (61,6)	108 (38,4)	2,03 (1,50-2,75)	
<b>Vínculo funcional<sup>3</sup></b>				
Funcionários	231 (46,9)	261 (53,1)	1,00	<0,001
Estudantes	320 (52,5)	290 (47,5)	5,28 (2,35-11,85)	

1. Segundo IBGE; 2. Segundo IBGE, divididos em cinco categorias: A, acima de 20 salários mínimos (sm); B, de 10 a 20 sm; C, de 4 a 10 sm; D, de 2 a 4 sm e E, até 2 sm. SM 2015 - R\$742,00; 3. Abrange todos os vínculos com a universidade, quer seja como funcionários (docentes, técnicos ou terceirizados) ou como estudantes.

Na Tabela 4 encontram-se os dados da análise da associação do tabagismo às escalas de avaliação das experiências adversas na infância, tanto pela quantidade quanto pela categoria das escalas comprometidas.

Com relação à quantidade de escalas comprometidas, observou-se que, quando havia duas ou mais escalas envolvidas por participante, havia maior chance de

## Resultados

tabagismo. Com relação às categorias das escalas comprometidas, observou-se que, com exceção da escala de abuso físico paterno, todas as demais foram associadas à maior chance de tabagismo (87,5% das escalas avaliadas).

Na análise de associação dos polimorfismos da amostra ao tabagismo, foram utilizados diferentes modelos genéticos para avaliar a distribuição das frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos entre casos e controles, na busca de garantir que alelos de efeito não fossem perdidos por serem analisados só por um determinado modelo específico.

**Tabela 4** – Associação do tabagismo às escalas de avaliação das experiências adversas na infância (n=1102)

	<b>Fumante</b> n (%)	<b>Nunca fumante</b> n (%)	<b>OR bruta</b> <b>(IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>NÚMERO</b>				
0 – 1	298 (43,9)	380 (56,1)	1,00	
2 e mais	253 (59,7)	171 (40,3)	2,04 (1,56-2,67)	<0,001
<b>CATEGORIAS</b>				
<b>Responsividade paterna</b>				
Funcional	391(46,6)	448 (53,4)	1,00	
Disfuncional	139 (61,0)	89 (39,0)	1,80 (1,32-2,44)	<0,001
<b>Responsividade materna</b>				
Funcional	492 (48,1)	530 (51,9)	1,00	
Disfuncional	57 (75,0)	19 (25,0)	3,23 (1,88-5,57)	<0,001
<b>Negligência física</b>				
Funcional	512 (49,2)	528 (50,8)	1,00	
Disfuncional	39 (62,9)	23 (37,1)	1,80 (1,04-3,11)	0,035
<b>Abuso físico paterno</b>				
Funcional	500 (49,5)	511 (50,5)	1,00	
Disfuncional	32 (55,2)	26 (44,8)	1,30 (0,76-2,24)	0,338
<b>Abuso físico materno</b>				
Funcional	510 (49,2)	526 (50,8)	1,00	
Disfuncional	39 (62,9)	23 (37,1)	1,73 (1,02-2,92)	0,041
<b>Abuso sexual</b>				
Ausente	452 (48,0)	489 (52,0)	1,00	
Presente	99 (61,5)	62 (38,5)	1,74 (1,23-2,46)	0,002
<b>Abuso substância paterno</b>				
Funcional	217 (44,3)	273 (55,7)	1,00	
Disfuncional	316 (54,4)	265 (45,6)	1,57 (1,21-2,05)	0,001
<b>Abuso substância materno</b>				
Funcional	353 (46,2)	411 (53,8)	1,00	
Disfuncional	196 (58,7)	138 (41,3)	1,72 (1,31-2,27)	<0,001

## Resultados

Observou-se diferença na distribuição das frequências genotípicas e alélicas, com significância estatística entre casos e controles, dos seguintes polimorfismos: rs2947411/ gene TMEM (modelos genotípico e dominante); rs12616219/ gene TMEM182 (modelos genotípico e recessivo); rs35438712/ gene CADM2 (modelos genotípico, dominante e recessivo); rs4532/ gene DRD1 (HUANG et al., 2008) (modelos genotípico e recessivo); rs3857914/ gene RUNX1T1 (modelo recessivo); rs9788682/ gene HYKK (modelo recessivo); rs684513/ gene CHRNA5 (modelos genotípico e recessivo); e rs2273500/ gene CHRNA4 (modelos dominante e recessivo). Os dados completos encontram-se na Tabela 2 Suplementar.

A Tabela 5 apresenta o resultado da análise da correlação entre tabagismo e os polimorfismos que mostraram significância estatística em pelo menos um dos modelos genéticos avaliados.

## Resultados

**Tabela 5** – Associação do tabagismo aos polimorfismos que apresentaram significância estatística em pelo menos um dos modelos genéticos avaliados (n=1048)

Polimorfismos Genes	Coordenadas genômicas*	Genótipo	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos genéticos		
			População geral n (%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genotípico	Dominante p	Recessivo
rs2947411 TMEM18	2:614168 A G,T	GG	719 (68,6)	384 (73,3)	335 (64,0)	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>	0,584
		GA	298 (28,4)	126 (24,0)	172 (32,8)			
		AA	31 (3,0)	14 (2,7)	17 (3,2)			
		G	0,828 (82,8)	0,853 (85,3)	0,803 (80,3)			
		A	0,172 (17,2)	0,147 (14,7)	0,197 (19,7)			
rs12616219 TMEM182	2:103736037 CAT	CC	410 (39,1)	219 (41,8)	191 (36,5)	<b>0,048</b>	0,076	<b>&lt;0,001</b>
		CA	476 (45,4)	237 (45,2)	239 (45,6)			
		AA	162 (15,5)	68 (13,0)	94 (17,9)			
		C	0,618	0,644 (64,4)	0,593 (59,3)			
		A	0,382	0,356 (35,6)	0,407 (40,7)			
rs35438712 CADM2	3:85539055 T A,C	CC	304 (29,0)	170 (32,4)	134 (25,6)	<b>0,006</b>	<b>0,014</b>	<b>0,006</b>
		CT	513 (49,0)	257 (49,1)	256 (48,8)			
		TT	231 (22,0)	97 (18,5)	134 (25,6)			
		C	0,535	0,570	0,500			
		T	0,465	0,430	0,500			
rs4532 DRD1	5:175443147 CT	TT	538 (51,4)	265 (50,6)	273 (52,1)	<b>0,017</b>	0,621	<b>0,005</b>
		TC	432 (41,2)	208 (39,7)	224 (42,7)			
		CC	78 (7,4)	51 (9,7)	27 (5,2)			
		T	0,719	0,704 (70,4)	0,735 (73,5)			
		C	0,281	0,296 (29,6)	0,265 (26,5)			

Continua

## Resultados

**Tabela 5** – Associação do tabagismo aos polimorfismos que apresentaram significância estatística em pelo menos um dos modelos genéticos avaliados (n=1048) - continuação

Polimorfismos Genes	Coordenadas genômicas <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos genéticos		
			População geral n (%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genotípico	Dominante p	Recessivo
rs3857914 RUNX1T1	8:92171837 T A,C	TT	546 (52,1)	255 (48,6)	291 (55,5)	0,075	0,256	<b>0,026</b>
		TC	418 (39,9)	222 (42,4)	196 (37,4)			
		CC	84 (8,0)	47 (9,0)	37 (7,1)			
		T	0,507	0,698	0,742			
		C	0,493	0,302	0,258			
rs9788682 HYKK	15:78510244 G A,T	GG	495 (47,2)	244 (46,6)	251 (47,9)	0,107	0,665	<b>0,021</b>
		GA	453 (43,2)	220 (42,0)	233 (44,5)			
		AA	100 (9,6)	60 (11,4)	40 (7,6)			
		G	0,688	0,676	0,701			
		A	0,312	0,324	0,299			
rs684513 CHRNA5	15:78566058 C G,T	CC	502 (47,9)	244 (46,6)	258 (49,3)	<b>0,037</b>	0,387	<b>0,010</b>
		CG	441 (42,1)	215 (41,0)	226 (43,1)			
		GG	105 (10,0)	65 (12,4)	40 (7,6)			
		C	0,689	0,671	0,708			
		G	0,311	0,329	0,292			
rs2273500 CHRNA4	20:63355597 C G,T	TT	767 (73,2)	369 (70,4)	398 (76,0)	0,127	<b>0,037</b>	<b>0,043</b>
		TC	260 (24,8)	143 (27,3)	117 (22,3)			
		CC	21 (2,0)	12 (2,3)	9 (1,7)			
		T	0,856	0,841	0,871			
		C	0,144	0,159	0,129			

1. [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index)

conclusão

## Resultados

Na Tabela 6 encontra-se o resultado da análise da correlação entre tabagismo e os polimorfismos presentes na pesquisa, organizados em haplótipos. Esses foram detectados nos cromossomos 8,10,11,15 e 19. Observou-se que a diferença na distribuição das frequências dos haplótipos entre casos e controles não apresentou significância estatística ( $p < 0,05$ ).

Os resultados das análises univariadas mostraram associação estatisticamente relevante do tabagismo a duas variáveis sociodemográficas, a sete variáveis referentes às experiências adversas na infância e a oito polimorfismos, apontando, assim, para a multifatorialidade do tabagismo.

### 3.4 ANÁLISE MULTIVARIADA

Foi realizada análise multivariada entre o tabagismo e as variáveis sociodemográficas, as experiências adversas na infância e o polimorfismo.

Considerações:

- a) O modelo foi ajustado pelas variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada, com  $p < 0,05$ , a saber: raça, religião declarada, vínculo funcional, responsividade paterna, responsividade materna, negligência física, abuso físico materno, abuso sexual, abuso de substância paterno, abuso de substância materno e os polimorfismos rs2947411, rs12616219, rs35438712, rs4532, rs3857914, rs9788682, rs684513 e rs2273500;
- b) Para a análise dos polimorfismos, tomou-se o homocigoto selvagem ou dominante como referência para os modelos genotípico e dominante, e o alelo selvagem como referência para o modelo recessivo;
- c) A variável “número de escalas comprometidas”, apesar de ter apresentado valor  $p < 0,001$  na análise de associação, não foi incluída na análise multivariada por ser colinear com o conjunto de variáveis relativas a experiências adversas na infância.

Os resultados da análise multivariada entre tabagismo e variáveis sociodemográficas, experiências adversas na infância e polimorfismos encontram-se na Tabela 7, com destaque em negrito para as variáveis estatisticamente relevantes.

**Tabela 6** - Associação do tabagismo aos haplótipos dos polimorfismos dos cromossomas 8,10,11,15 e 19 (n=1048)

Chr	Bloco kb <sup>1</sup>	Polimorfismo	Haplótipo	Freq (%)	Caso/Controle (%)	p <sup>2</sup>	
8	1 3kb	rs1451240	GT	67,7	66,0/69,3	0,112	
		rs 6474412	GC	0,1	0,2/0,0	Excluído <sup>3</sup>	
			AC	32,2	33,8/30,7	0,123	
10	1 1kb	rs1329650	GA	70,9	71,8/ 69,9	0,337	
			GC	0,3	0,2/0,4	Excluído <sup>3</sup>	
			TC	18,6	18,4/18,9	0,778	
			TA	10,2	9,6/10,8	0,388	
		1 7kb	rs1304100	AA	69,3	69,8/68,9	0,670
		rs1013442	GT	22,7	22,5/22,8	0,876	
			GA	8,0	7,7/8,3	0,629	
11		rs879048	ACAGC	73,7	73,5/74,4	0,475	
			rs4074134	AT	0,9	0,3/0,8	Excluído <sup>3</sup>
	2 40kb	rs4923457	CTTTT	14,7	15,7/13,7	0,201	
			rs4923460	CCAGC	6,1	6,3/6,0	0,800
			rs6265	CTTTC	4,6	4,2/5,1	0,346
	1	rs9788682	GA	65,2	64,6/65,8	0,551	
	1kb	rs7163730	AG	31,0	32,4/29,7	0,186	
			GG	3,6	3,0/4,3	0,102	
			AA	0,2	0,0/0,2	Excluído <sup>3</sup>	
15	2 13kb	rs16969968	GGA	37,3	35,7/38,9	0,127	
			rs1051730	GGG	36,5	37,6/35,5	0,312
			rs938682	AAA	25,0	25,4/24,7	0,705
				GAA	1,1	1,3/0,9	0,414
19	1 10,6kb	rs56113850	CC	52,1	51,7/52,5	0,694	
			CT	0,1	0,1/0,2	Excluído <sup>3</sup>	
			rs8102683	TT	24,0	36,5/23,9	0,959
			TC	23,8	11,7/23,4	0,681	

1. Quilobase; 2. Qui-quadrado através do Haploview 4.2; 3. Excluídos os haplótipos com frequência menor que 1,0%



## Resultados

**Tabela 7** – Resultado das análises multivariadas entre tabagismo e variáveis sociodemográficas, experiências adversas na infância e polimorfismos genéticos (n=1048)

Variáveis	Modelos Genéticos	Genótipos	Casos (n=524) n (%)	Controles (n=524) n (%)	p	OR ajustada (IC95%)	p
<b>Raça<sup>1</sup></b>							
Negra	Genotípico	-	-	-	-	1,32 (0,83-2,11)	0,245
	Dominante	-	-	-	-	1,41 (0,89-2,21)	1,141
	Recessivo	-	-	-	-	1,25 (0,79-1,98)	0,341
<b>Religião declarada</b>							
Sim	Genotípico	-	-	-	-	0,51 (0,35-0,75)	< 0,001
	Dominante	-	-	-	-	0,52 (0,36-0,75)	<0,001
	Recessivo	-	-	-	-	0,50 (0,35-0,72)	<0,001
<b>Vínculo funcional<sup>2</sup></b>							
Aluno	Genotípico	-	-	-	-	4,39 (1,71-11,27)	0,002
	Dominante	-	-	-	-	4,33 (1,72-10,90)	0,002
	Recessivo	-	-	-	-	4,24 (1,70-10,54)	0,002
<b>Responsividade paterna</b>							
Disfuncional	Genotípico	-	-	-	-	1,50 (1,00-2,25)	0,048
	Dominante	-	-	-	-	1,35 (0,92-1,99)	0,126
	Recessivo	-	-	-	-	1,58 (1,06-2,33)	0,023
<b>Responsividade materna</b>							
Disfuncional	Genotípico	-	-	-	-	2,25 (1,05-4,83)	0,037
	Dominante	-	-	-	-	2,55 (1,22-5,35)	0,013
	Recessivo	-	-	-	-	2,08 (0,98-4,44)	0,057
<b>Negligência física</b>							
Presente	Genotípico	-	-	-	-	0,92 (0,41-2,10)	0,852
	Dominante	-	-	-	-	0,85 (0,39-1,85)	0,675
	Recessivo	-	-	-	-	0,94 (0,42-2,11)	0,889

Continua

## Resultados

**Tabela 7** – Resultado das análises multivariadas entre tabagismo e variáveis sociodemográficas, experiências adversas na infância e polimorfismos genéticos (n=1048) - continuação

Variáveis	Modelos Genéticos	Genótipos	Casos (n=524) n (%)	Controles (n=524) n (%)	p	OR ajustada (IC95%)	p
<b>Abuso físico materno</b>							
Presente	Genotípico	-	-	-	-	0,77 (0,36-1,62)	0,486
	Dominante	-	-	-	-	0,82 (0,39-1,70)	0,591
	Recessivo	-	-	-	-	0,71 (0,34-1,50)	0,371
<b>Abuso sexual</b>							
Presente	Genotípico	-	-	-	-	1,26 (0,80-1,98)	0,319
	Dominante	-	-	-	-	1,32 (0,85-2,04)	0,216
	Recessivo	-	-	-	-	1,27 (0,82-1,97)	0,291
<b>Abuso substância paterno</b>							
Presente	Genotípico	-	-	-	-	<b>1,48 (1,07-2,05)</b>	<b>0,019</b>
	Dominante	-	-	-	-	<b>1,51 (1,10-2,08)</b>	<b>0,010</b>
	Recessivo	-	-	-	-	<b>1,48 (1,08-2,04)</b>	<b>0,014</b>
<b>Abuso substância materno</b>							
Presente	Genotípico	-	-	-	-	<b>1,49 (1,04-2,12)</b>	<b>0,029</b>
	Dominante	-	-	-	-	<b>1,57 (1,11-2,22)</b>	<b>0,011</b>
	Recessivo	-	-	-	-	<b>1,56 (1,11-2,20)</b>	<b>0,011</b>
<b>Polimorfismos (gene)</b>							
<b>rs2947411 (gene TMEM18)</b>	<b>Genotípico</b>	<b>GG</b>	384 (73,3)	335 (64,0)	0,005	1	
		GA	126 (24,0)	172 (32,8)		<b>0,56 (0,40-0,80)</b>	<b>0,001</b>
		AA	14 (2,7)	17 (3,2)		0,51 (0,20-1,32)	0,164
	<b>Dominante</b>	GG	384 (73,3)	335 (64,0)	0,001	1	
		<b>GA+AA</b>	140 (26,7)	189 (36,0)		<b>0,57 (0,41-0,80)</b>	<b>0,001</b>
	<b>Recessivo</b>	GG+GA	510 (97,3)	507 (96,8)	0,584	1	
		AA	14 (2,7)	17 (3,2)		0,65 (0,26-1,58)	0,338

Continua

## Resultados

**Tabela 7** – Resultado das análises multivariadas entre tabagismo e variáveis sociodemográficas, experiências adversas na infância e polimorfismos genéticos (n=1048) – continuação

Variáveis	Modelos Genéticos	Genótipos	Casos (n=524) n (%)	Controles (n=524) n (%)	p	OR ajustada (IC95%)	p
<b>rs12616219 (gene TMEM182)</b>	Genotípico	CC	219 (41,8)	191 (36,5)	0,048	1	0,413
		CA	237 (45,2)	239 (45,6)		0,87 (0,63-1,21)	
		AA	68 (13,0)	94 (17,9)		0,66 (0,42-1,03)	
	Dominante	CC	219 (41,8)	191 (36,5)	0,076	1	0,175
		CA+AA	305 (58,2)	333 (63,5)		0,82 (0,61-1,10)	
	Recessivo	CC+CA	456 (87,0)	430 (82,1)	<0,001	1	0,125
AA		68 (13,0)	94 (17,9)	0,73 (0,49-1,09)			
<b>rs35438712 (gene CADM2)</b>	Genotípico	CC	170 (32,4)	134 (25,6)	0,006	1	0,479
		CT	257 (49,1)	256 (48,8)		0,89 (0,63-1,24)	
		TT	97 (18,5)	134 (25,6)		<b>0,62 (0,41-0,94)</b>	
	Dominante	CC	170 (32,4)	134 (25,6)	0,014	1	0,209
		CT+TT	354 (67,6)	390 (74,4)		0,82 (0,60-1,12)	
	Recessivo	CC+CT	427 (81,5)	390 (74,4)	0,006	1	<b>0,69 (0,50-0,97)</b>
TT		97 (18,5)	134 (25,6)	<b>0,69 (0,50-0,97)</b>			
<b>rs4532 (gene DRD1)</b>	Genotípico	TT	265 (50,6)	273 (52,1)	0,017	1	0,541
		TC	208 (39,7)	224 (42,7)		1,10 (0,81-1,51)	
		CC	51 (9,7)	27 (5,2)		<b>2,05 (1,13-3,71)</b>	
	Dominante	TT	265 (50,6)	273 (52,1)	0,621	1	0,221
		TC+CC	256 (49,4)	251 (47,9)		1,20 (0,90-1,61)	
	Recessivo	TT+TC	473 (90,3)	497 (94,8)	0,005	1	<b>1,87 (1,07-3,28)</b>
CC		51 (9,7)	27 (5,2)	<b>1,87 (1,07-3,28)</b>			

Continua

## Resultados

**Tabela 7** – Resultado das análises multivariadas entre tabagismo e variáveis sociodemográficas, experiências adversas na infância e polimorfismos genéticos (n=1048) - continuação

Variáveis	Modelos Genéticos	Genótipos	Casos (n=524) n (%)	Controles (n=524) n (%)	p	OR ajustada (IC95%)	p	
<b>rs3857914 (gene RUNX1T1)</b>	Genotípico	TT	255 (48,6)	291 (55,5)	0,075	1		
		TC	222 (42,4)	196 (37,4)		1,22 (0,88-1,69)		0,232
		CC	47 (9,0)	37 (7,1)		1,24 (0,72-2,13)		0,441
	Dominante	TT	255 (48,6)	291 (55,5)	0,256	1		
		TC+CC	269 (51,4)	233 (44,5)		1,23 (0,91-1,66)		0,172
	Recessivo	TT+TC	477 (91,0)	487 (92,9)	0,026	1		
CC		47 (9,0)	37 (7,1)	1,17 (0,69-1,97)		0,556		
<b>rs9788682 (gene HYKK)</b>	Genotípico	GG	244 (46,6)	251 (47,9)	0,107	1		
		GA	22 (42,0)	233 (44,5)		0,54 (0,23-1,26)		0,154
		AA	60 (11,4)	40 (7,6)		0,64 (0,14-2,87)		0,562
	Dominante	GG	244 (46,6)	251 (47,9)	0,665	1		
		GA+AA	82 (53,4)	273 (52,1)		0,64 (0,28-1,45)		0,287
	Recessivo	GG +GA	266 (88,6)	484 (92,4)	0,021	1		
AA		60 (11,4)	40 (7,6)	1,14 (0,34-3,82)		0,835		
<b>rs684513 (gene CHRNA5)</b>	Genotípico	CC	244 (46,6)	258 (49,3)	0,037	1		
		CG	215 (41,0)	226 (43,1)		1,76 (0,76-4,05)		0,185
		GG	65 (12,4)	40 (7,6)		2,86 (0,65-12,60)		0,165
	Dominante	CC	215 (41,0)	258 (49,3)	0,387	1		
		CG+GG	280 (59,0)	266 (50,7)		1,74 (0,77-3,94)		0,181
	Recessivo	CC+CG	459 (87,6)	484 (92,4)	0,01	1		
GG		65 (12,4)	40 (7,6)	1,66 (0,51-5,46)		0,400		

Continua

## Resultados

**Tabela 7** – Resultado das análises multivariadas entre tabagismo e variáveis sociodemográficas, experiências adversas na infância e polimorfismos genéticos (n=1048) – continuação

Variáveis	Modelos Genéticos	Genótipos	Casos (n=524) n (%)	Controles (n=524) n (%)	p	OR ajustada (IC95%)	p
<b>rs2273500 (gene CHRNA4)</b>	Genotípico	TT	369 (70,4)	398 (76,0)	0,127	1	
		TC	143 (27,3)	117 (22,3)		1,24 (0,88-1,75)	0,222
		CC	12 (2,3)	9 (1,7)		1,31 (0,47-3,62)	0,606
	Dominante	TT	369 (70,4)	398 (76,0)	0,037	1	
		TC+CC	155 (29,6)	126 (24,0)		1,20 (0,87-1,66)	0,274
	Recessivo	TT+TC	512 (97,7)	515 (98,3)	0,043	1	
CC		12 (2,3)	9 (1,7)	1,12 (0,42-2,98)		0,825	

1.Segundo IBGE; 2. Abrange todos os vínculos com a universidade, quer seja como funcionários (docentes, técnicos ou terceirizados) ou estudantes; análise ajustada por raça, religião declarada, vínculo funcional, responsividade paterna, responsividade materna, negligência física, abuso físico materno, abuso sexual, abuso de substância paterno, abuso de substância materno e os polimorfismos rs2947411, rs12616219, rs35438712, rs4532, rs3857914, rs9788682, rs684513 e rs2273500.

Conclusão

## Resultados

Através da análise multivariada, observou-se associação significativa entre tabagismo e religião declarada, sendo esta um fator de proteção, com chances 0,51, 0,52 e 0,50 de tabagismo em relação aos participantes sem religião declarada, conforme os modelos genéticos genotípico, dominante e recessivo, respectivamente.

Observou-se, com significância estatística, que ser aluno, independentemente do modelo genético aplicado, apresentou-se como fator de risco para o tabagismo, com chance 4,39, 4,33 e 4,24 vezes maior do que nos participantes não alunos, conforme modelo genético aplicado, respectivamente.

Com relação às variáveis relacionadas às experiências adversas na infância, observou-se correlação entre tabagismo e a presença de disfuncionalidade na escala responsividade paterna nos modelos genotípico e recessivo, para os quais a chance de tabagismo em relação aos demais participantes dessa escala funcional foi 1,50 e 1,58 vezes maior, respectivamente. Quanto à escala responsividade materna, observou-se, para os modelos genotípico e dominante, chance 2,25 e 2,55 vezes maior em relação aos participantes dessa essa escala funcional, conforme o modelo genético avaliado. Com relação à escala que avaliou a correlação entre o uso abusivo de substância psicoativa pelo pai e o tabagismo, detectou-se associação como fator de risco para os três modelos genéticos avaliados, sendo de 1,48, 1,51 e 1,48 vezes maior, conforme modelo. Com relação à escala materna quanto ao uso de substância psicoativa, o risco foi 1,49, 1,57 e 1,56 vezes maior, respectivamente aos modelos genéticos avaliados.

Dos oito polimorfismos que entraram para as análises multivariadas, três apresentaram associação ao tabagismo, com significância estatística, a saber: rs2947411, rs35438712 e o rs4532. Quanto ao polimorfismo rs294741, observou-se que indivíduos heterozigotos GA (modelo genotípico) apresentaram associação protetiva para o tabagismo, OR=0,56 em comparação com os indivíduos homozigotos GG. Proteção também foi detectada nos indivíduos portadores do alelo A (modelo dominante), OR=0,57 em relação ao homozigoto GG. O polimorfismo rs35438712 (modelo genotípico), mostrou proteção para o tabagismo nos indivíduos homozigotos TT, em comparação com os indivíduos homozigotos CC, OR=0,62. Proteção também foi detectada através do modelo recessivo, com OR=0,69 para os indivíduos TT em comparação com os portadores do alelo C. Quanto ao polimorfismo rs4532 (modelo genotípico), a chance foi 2,05 vezes maior de tabagismo em indivíduos homozigotos

## Resultados

CC em comparação com os homozigotos TT. De maneira semelhante, o modelo recessivo também mostrou risco 1,87 vezes maior nos indivíduos homozigotos CC em comparação com os indivíduos portadores do alelo T.

A análise multivariada, realizada com o objetivo de determinar o efeito independente de cada variável exploratória sobre a variável resposta ao tabagismo, mostrou associação com nove variáveis, sendo duas sociodemográficas, quatro relacionadas às experiências adversas na infância e três polimorfismos. Dessa maneira, fica demonstrada a multifatorialidade do tabagismo.

### 3.5 ANÁLISE DE INTERAÇÃO

Com o objetivo de avaliar a capacidade do polimorfismo modular o efeito da exposição a traumas na infância ou, contrariamente, a capacidade dessa exposição a traumas de modular o efeito do polimorfismo, foi realizada análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis relacionadas às experiências adversas na infância (ACE). Os dados da Tabela 8 permitem observar que 10 genótipos polimórficos apresentaram interação com uma variável ACE; cinco, com duas variáveis ACE e três, com três variáveis ACE, destacados em negrito.

Com base nessa tabela, foi possível verificar que:

- a) Portadores do genótipo GA do polimorfismo rs1937455, que conviveram com mães usuárias de SPA, apresentaram chance 0,44 de tabagismo em relação aos homozigotos GG;
- b) Os portadores do genótipo GA do polimorfismo rs1514175, vítimas de abuso sexual, apresentaram chance 2,52 vezes maior de tabagismo em relação aos homozigotos GG;
- c) Os que vivenciaram disfunção no relacionamento paterno e portadores do genótipo AC do polimorfismo rs12616219 apresentaram chance 2,78 vezes maior de tabagismo em relação ao genótipo CC;
- d) Os portadores do genótipo CC do polimorfismo rs6724928 que vivenciaram negligência física apresentaram chance 0,14 de tabagismo em relação ao genótipo TT e os que vivenciaram abuso físico paterno, 0,49 de chance;

*Resultados*

- e) Os portadores do polimorfismo rs4423615, através do genótipo AA, que vivenciaram disfunção no relacionamento com a mãe, apresentaram chance 6,25 vezes maior de tabagismo em relação ao genótipo GG, enquanto nos portadores do genótipo AG a chance foi 5,34 vezes maior; os portadores do genótipo AG que passaram pela experiência de negligência física apresentaram chance 14,81 vezes maior de tabagismo em relação ao genótipo GG;
- f) Os portadores do genótipo CC do polimorfismo rs35438712 que vivenciaram relacionamento disfuncional com o pai apresentaram chance 2,47 vezes maior de tabagismo em relação ao genótipo TT, e os que vivenciaram abuso físico paterno, chance 7,39 vezes maior;
- g) A convivência com mães usuárias de SPA conferiu chance 0,35 de desenvolver tabagismo nos indivíduos portadores do genótipo CC em relação ao genótipo TT no polimorfismo rs6883351;
- h) A experiência de abuso sexual associada ao genótipo CT no polimorfismo rs4532 conferiu chance 2,96 vezes maior de tabagismo e chance 1,94 vezes maior nos que conviveram com mães usuárias de SPA, em relação aos portadores do genótipo TT;
- i) A análise de interação entre o polimorfismo rs2645339 e as escalas ACE detectaram três possibilidades: nos indivíduos portadores do genótipo AG e vítimas de negligência física, observou-se chance 0,13 de tabagismo; nos portadores do genótipo AA que conviveram com pai usuário de SPA, chance 0,47 de tabagismo; e nos portadores do genótipo AG que conviveram com mães usuárias de SPA, chance 2,15 vezes maior de tabagismo em relação ao genótipo GG;
- j) Os indivíduos portadores do polimorfismo rs10807839, genótipo AA, vítimas de abuso sexual, apresentaram chance 0,10 de desenvolver tabagismo em relação aos portadores do genótipo GG;
- k) A chance de tabagismo foi 2,56 vezes maior nos portadores do genótipo TG do polimorfismo rs215605 que viveram a experiência de relacionamento disfuncional com o pai, em relação aos portadores do genótipo TT;



*Resultados*

- l) Chance 1,83 vezes maior de tabagismo foi observada nos indivíduos portadores do genótipo GA do polimorfismo rs1451240 que conviveram com pai usuário de SPA, em relação aos portadores do genótipo GG;
- m) Já os portadores do genótipo TC do polimorfismo rs6474412 apresentaram chance 1,90 vezes maior de tabagismo em relação aos portadores do genótipo TT, também por conviverem com pai usuário de SPA;
- n) Com relação ao polimorfismo rs3857914, observou-se que os portadores do genótipo CT apresentam chance 0,26 de tabagismo quando vivenciaram negligência física; chance 0,20 quando vivenciaram abuso físico paterno e chance 1,87 vezes maior quando conviveram com mãe usuária de SPA, em relação aos portadores do genótipo TT;
- o) O polimorfismo rs6484320 conferiu chance 4,44 e 4,95 vezes maior de tabagismo quando associado a experiência de convívio com mãe usuária de SPA, para os genótipos AA e AT, respectivamente, em relação ao genótipo TT;
- p) Já o polimorfismo rs11082304 conferiu menor chance de tabagismo nos indivíduos que vivenciaram abuso físico paterno, sendo de 0,05 nos portadores do genótipo GG e de 0,11 nos portadores do genótipo TG, em relação aos portadores TT;
- q) O polimorfismo rs8102683, através do genótipo CT, conferiu chance 0,10 de tabagismo nas vítimas de abuso sexual em relação ao genótipo TT;
- r) O polimorfismo rs202664 genótipo TC, interagindo com abuso sexual, conferiu chance 0,46 de tabagismo em relação ao genótipo TT.

Os resultados das análises de interação sugerem a existência tanto de modulação dos polimorfismos sobre as experiências adversas na infância, quanto das experiências adversas na infância sobre os polimorfismos, conforme a análise do conjunto de informações. As modulações dos polimorfismos sobre as experiências adversas na infância foram observadas nos itens “a”, “b”, “c”, “d”, “e”, “f”, “g”, “h”, “i”, “j”, “k”, “l”, “m”, “n”, “o”, “p”, “q” e “r” e as modulações das ACEs sobre os SNPs foram observadas nos itens “i” (3ª interação) e “n” (3ª interação).



## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFF OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>2a) SNP rs1514175 - OR com interação</b>								
AA	0,81 (0,33-2,01)	0,610 (0,09-4,01)	0,35 (0,07-1,82)	4,38 (0,83-23,17)	2,43 (0,49-12,01)	1,20 (0,45-3,19)	0,64 (0,31-1,32)	0,91 (0,43-1,94)
	0,652	0,607	0,213	0,082	0,277	0,717	0,228	0,811
GA	0,75 (0,33-1,70)	0,37 (0,69-1,95)	0,39 (0,07-1,76)	2,25 (0,49-10,31)	1,54 (0,38-6,18)	<b>2,52</b> <b>(1,09-5,79)</b>	1,41 (0,76-2,64)	0,76 (0,40-1,46)
	0,488	0,240	0,221	0,296	0,541	<b>0,030</b>	0,275	0,413
GG	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>3a) SNP rs12616219 - OR sem interação</b>								
AA	1,16 (0,70-1,93)	2,18 (0,95-5,03)	1,24 (0,54-2,83)	1,17 (0,47-2,83)	2,10 (0,85-5,19)	1,84 (1,05-3,21)	1,53 (1,02-2,30)	1,60 (1,02-2,50)
	0,573	0,067	0,610	0,735	0,108	0,033	0,041	0,041
AC	1,10 (0,73-1,66)	1,30 (0,90-1,88)	1,29 (0,89-1,87)	1,27 (0,87-1,85)	1,35 (0,94-1,95)	1,21 (0,82-1,78)	1,44 (0,82-2,52)	1,50 (0,97-2,30)
	0,646	0,161	0,173	0,217	0,107	0,344	0,200	0,065
CC	1,53 (1,01-2,33)	1,52 (1,04-2,22)	1,56 (1,07-2,27)	1,50 (1,02-2,21)	1,53 (1,05-2,22)	1,43 (0,97-2,12)	1,75 (0,99-3,10)	1,75 (1,12-2,74)
	0,044	0,030	0,021	0,040	0,026	0,074	0,056	0,013
<b>3a) SNP rs12616219 - OR com interação</b>								
AA	0,76 (0,26-2,17)	1,37 (0,21-8,80)	0,57 (0,08-3,92)	0,29 (0,03-3,20)	0,67 (0,13-3,45)	0,44 (0,15-1,29)	1,19 (0,55-2,59)	1,56 (0,66-3,66)
	0,605	0,740	0,569	0,313	0,630	0,136	0,659	0,311
AC	<b>2,78</b> <b>(1,36-5,67)</b>	2,69 (0,75-9,63)	3,21 (0,87-11,8)	1,59 (0,48-5,28)	1,06 (0,31-3,69)	1,09 (0,49-1,29)	1,01 (0,59-1,73)	1,12 (0,61-2,05)
	<b>0,005</b>	0,131	0,079	0,450	0,926	0,837	0,968	0,719
CC	1	1	1	1	1	1	1	1

Continua

## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFF OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>4a) rs6724928 - OR sem interação</b>								
CC	2,18 (1,08-4,39)	2,78 (1,06-7,26)	4,57 (0,98-21,44)	4,55 (0,97-21,3)	0,92 (0,33-2,60)	1,87 (0,92-2,83)	1,50 (0,86-2,62)	1,25 (0,72-2,20)
TC	0,030 (0,63-1,25)	0,038 (0,79-1,45)	0,054 (0,75-1,35)	0,055 (0,71-1,31)	0,878 (0,79-1,43)	0,086 (0,67-1,26)	0,153 (0,78-1,88)	0,429 (0,81-1,62)
TT	0,89 (0,62-1,43)	1,07 (0,69-1,43)	1,00 (0,68-1,39)	0,97 (0,66-1,40)	1,06 (0,73-1,48)	0,92 (0,62-1,32)	1,21 (0,67-2,06)	1,14 (0,80-1,91)
	0,496 0,778	0,651 0,975	0,989 0,896	0,823 0,824	0,687 0,841	0,605 0,609	0,391 0,569	0,447 0,351
<b>4b) rs6724928 - OR com interação</b>								
CC	0,59 (0,24-1,47)	2,58 (0,42-15,91)	<b>0,14</b> <b>(0,02-0,93)</b>	<b>0,49</b> <b>(0,02-0,95)</b>	9,07 (0,88-93,83)	0,50 (0,19-1,33)	1,27 (0,60-2,68)	1,69 (0,78-3,65)
TC	0,256 (0,41-2,19)	0,308 (0,35-4,50)	<b>0,042</b> (0,09-2,91)	<b>0,044</b> (0,05-1,75)	0,064 (0,69-8,56)	0,164 (0,50-2,89)	0,536 (0,50-1,85)	0,185 (0,81-3,17)
TT	0,95 0,904	1,26 0,718	0,51 0,445	0,29 0,179	2,43 0,167	1,20 0,686	0,96 0,900	1,61 0,171
TT	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>5a) rs4423615 - OR sem interação</b>								
AA	1,62 (0,87-3,02)	0,95 (0,30-3,01)	0,33 (0,09-1,27)	1,19 (0,31-4,57)	2,02 (0,67-6,05)	1,52 (0,81-2,83)	1,94 (1,19-3,17)	2,15 (1,24-3,72)
AG	0,126 (0,59-1,19)	0,931 (0,59-1,11)	0,106 (0,55-1,01)	0,798 (0,63-1,19)	0,211 (0,59-1,08)	0,191 (0,57-1,09)	0,690 (0,57-1,46)	0,006 (0,52-1,08)
GG	0,84 (0,64-1,39)	0,81 (0,65-1,33)	0,75 (0,62-1,26)	0,87 (0,64-1,31)	0,80 (0,58-1,17)	0,79 (0,58-1,21)	0,91 (0,49-1,38)	0,75 (0,50-1,14)
	0,323 0,94 0,774	0,187 0,93 0,696	0,062 0,89 0,505	0,378 0,91 0,626	0,147 0,82 0,275	0,150 0,84 0,349	0,690 0,82 0,461	0,117 0,76 0,178

Continua

## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFF OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>5b) rs4423615 – OR com interação</b>								
AA	1,33 (0,53-3,31)	<b>6,25</b> <b>(1,14-34,15)</b>	4,30 (0,79-23,32)	3,11 (0,49-19,77)	1,08 (0,22-5,41)	1,01 (0,40-2,54)	0,87 (0,43-1,77)	0,69 (0,33-1,43)
AG	0,540 1,11 (0,52-2,35)	<b>0,034</b> <b>5,34</b> <b>(1,23-23,18)</b>	0,091 <b>14,81</b> <b>(2,84-77,29)</b>	0,230 0,70 (0,14-3,40)	0,925 0,99 (0,25-3,93)	0,982 1,22 (0,54-2,77)	0,707 0,70 (0,39-1,26)	0,320 0,84 (0,44-1,64)
GG	0,792 1	<b>0,025</b> 1	<b>0,001</b> 1	0,655 1	0,984 1	0,637 1	0,232 1	0,616 1
<b>6a) rs35438712 - OR sem interação</b>								
CC	1,11 (0,61-2,02)	2,41 (0,83-6,97)	2,93 (1,06-8,13)	0,48 (0,16-1,41)	1,97 (0,60-6,42)	1,07 (0,52-2,20)	1,64 (0,94-2,88)	1,59 (0,87-2,89)
TC	0,733 0,88 (0,63-1,23)	0,104 0,79 (0,59-1,06)	0,039 0,78 (0,58-1,04)	0,181 0,80 (0,59-1,07)	0,263 0,82 (0,62-1,10)	0,862 0,74 (0,54-1,01)	0,083 0,78 (0,50-1,22)	(0,132) 0,86 (0,61-1,21)
TT	0,445 0,73 (0,48-1,11)	0,117 0,60 (0,41-0,87)	0,095 0,54 (0,38-0,78)	0,137 0,67 (0,46-0,97)	0,182 0,60 (0,42-0,86)	0,058 0,61 (0,42-0,89)	0,277 0,57 (0,33-0,99)	0,375 0,64 (0,42-0,97)
	0,141	0,007	0,001	0,033	0,006	0,011	0,048	0,036
<b>6b) rs35438712 - OR com interação</b>								
CC	<b>2,47</b> <b>(1,04-5,84)</b>	3,26 (0,52-20,43)	0,51 (0,12-2,21)	<b>7,39</b> <b>(1,39-39,4)</b>	2,65 (0,39-18,16)	1,61 (0,59-4,42)	0,99 (0,47-2,06)	1,23 (0,56-2,69)
TC	<b>0,040</b> 1,87 (0,84-4,17)	0,207 1,44 (0,39-5,34)	0,367 0,55 (0,15-2,01)	<b>0,019</b> 4,03 (0,85-19,1)	0,320 0,74 (0,18-3,11)	0,356 2,04 (0,84-4,92)	0,968 0,95 (0,48-1,85)	0,605 1,11 (0,56-2,23)
TT	0,123 1	0,585 1	0,367 1	0,079 1	0,685 1	0,113 1	0,873 1	0,762 1

Continua

## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) – continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFF OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>7a) rs6883351 – OR sem interação</b>								
CC	2,43 (1,15-5,17) 0,021	2,61 (0,83-2,22) 0,100	2,20 (0,57-8,48) 0,251	1,20 (0,33-4,38) 0,787	3,52 (0,98-12,68) 0,054	1,80 (0,77-4,21) 0,176	2,27 (1,27-4,07) 0,006	3,35 (1,76-6,39) <0,001
CT	1,09 (0,78-1,54) 0,582	1,16 (0,86-1,57) 0,339	1,13 (0,83-1,52) 0,441	1,19 (0,87-1,60) 0,274	1,19 (0,88-1,60) 0,266	1,09 (0,78-1,54) 0,582	1,16 (0,86-1,57) 0,339	1,13 (0,83-1,52) 0,441
TT	1,28 (0,85-1,93) 0,231	1,48 (1,03-2,14) 0,034	1,44 (1,01-2,07) 0,044	1,46 (1,00-2,12) 0,047	1,40 (0,98-2,01) 0,066	1,28 (0,85-1,93) 0,231	1,48 (1,03-2,14) 0,034	1,44 (1,01-2,07) 0,044
<b>7b) rs6883351 – OR com interação</b>								
CC	0,61 (0,23-1,60) 0,312	1,26 (0,27-5,89) 0,765	0,62 (0,13-3,00) 0,551	0,93 (0,20-4,32) 0,924	0,65 (0,11-3,88) 0,641	1,00 (0,35-2,84) 0,998	0,53 (0,26-1,12) 0,096	<b>0,35</b> <b>(0,16-0,80)</b> <b>0,013</b>
CT	0,76 (0,32-1,82) 0,537	1,69 (0,40-7,09) 0,471	1,05 (0,21-5,19) 0,956	1,54 (0,31-7,66) 0,924	0,40 (0,09-1,77) 0,226	0,90 (0,35-2,35) 0,831	0,69 (0,35-1,36) 0,283	0,52 (0,24-1,11) 0,092
TT	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>8a) rs4532 - OR sem interação</b>								
CC	1,57 (1,01-2,45) 0,045	2,64 (1,28-5,46) 0,009	1,68 (0,85-3,32) 0,133	0,83 (0,38-1,81) 0,644	1,36 (0,65-2,84) 0,410	1,15 (0,72-1,83); 0,559	1,70 (1,17-2,26) 0,006	1,33 (0,91-1,94) 0,144
CT	0,46 (0,27-0,80) 0,005	0,59 (0,34-1,01) 0,054	4,47 (0,21-1,02) 0,057	0,58 (0,33-1,00) 0,051	0,53 (0,31-0,91) 0,020	0,48 (0,28-0,82) 0,007	0,41 (0,17-0,95) 0,038	0,53 (0,31-0,91) 0,020
TT	0,46 (0,27-0,80) 0,005	0,60 (0,35-1,02) 0,057	0,44 (0,21-0,93) 0,031	0,60 (0,34-1,03) 0,064	0,56 (0,33-0,95) 0,033	0,50 (0,29-0,85) 0,011	0,37 (0,16-0,86) 0,021	0,56 (0,33-0,95) 0,033

Continua

## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFP OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>8b) rs4532 - OR com interação</b>								
<b>CC</b>	0,66 (0,20-2,20)	3422 (0,00-0,00)	2,16 (0,23-20,70)	1110 (0,00-0,00)	1248 (0,00-0,00)	0,88 (0,22-3,48)	0,62 (0,21-1,81)	1,81 (0,56-5,91)
	0,498	0,975	0,504	0,975	0,984	0,857	0,381	0,323
<b>CT</b>	1,64 (0,84-3,19)	1,42 (0,45-4,43)	1,45 (0,36-5,88)	1,82 (0,48-6,92)	2,03 (0,56-7,37)	<b>2,96</b> <b>(1,40-6,25)</b>	0,89 (0,53-1,49)	<b>1,94</b> <b>(1,07-3,52)</b>
	0,146	0,546	0,600	0,378	0,281	<b>0,004</b>	0,648	<b>0,029</b>
<b>TT</b>	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>9a) rs2645339 - OR sem interação</b>								
<b>AA</b>	1,66 (0,83-3,32)	3,97 (1,29-12,25)	7,57 (1,69-33,81)	1,41 (0,39-5,09)	1,19 (0,43-3,32)	2,70 (1,25-5,86)	2,52 (1,47-4,30)	1,15 (0,67-1,97)
	0,150	0,016	0,008	0,598	0,734	0,012	0,001	0,618
<b>AG</b>	1,24 (0,86-1,77)	1,33 (0,96-1,84)	1,23 (0,90-1,69)	1,21 (0,88-1,68)	1,25 (0,91-1,71)	1,37 (0,98-1,92)	1,06 (0,66-1,72)	1,05 (0,73-1,51)
	0,249	0,084	0,192	0,243	0,170	0,069	0,799	0,808
<b>GG</b>	1,30 (0,87-1,94)	1,22 (0,85-1,75)	1,07 (0,75-1,53)	1,22 (0,85-1,75)	1,26 (0,88-1,80)	1,19 (0,82-1,74)	0,82 (0,48-1,37)	1,26 (0,84-1,91)
	0,196	0,282	0,708	0,283	0,213	0,354	0,443	0,256
<b>9b) rs2645339 - OR com interação</b>								
<b>AA</b>	1,31 (0,52-3,31)	2,50 (0,38-16,44)	0,21 (0,03-1,42)	1,24 (0,20-7,70)	2,43 (0,49-12,05)	0,75 (0,27-2,08)	<b>0,47</b> <b>(0,23-0,97)</b>	1,26 (0,59-2,71)
	0,564	0,342	0,109	0,816	0,278	0,577	<b>0,042</b>	0,547
<b>AG</b>	1,06 (0,47-2,41)	0,59 (0,15-2,34)	<b>0,13</b> <b>(0,02-0,71)</b>	0,84 (0,19-3,75)	2,09 (0,55-7,91)	0,49 (0,20-1,20)	0,59 (0,32-1,09)	<b>2,15</b> <b>(1,12-4,14)</b>
	0,883	0,453	<b>0,018</b>	0,824	0,277	0,121	0,920	<b>0,022</b>
<b>GG</b>	1	1	1	1	1	1	1	1

Continua

## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFF OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>10a) SNP rs10807839 – OR sem interação</b>								
AA	2,58 (0,59-11,36) 0,210	235 (0,00) 0,982	-	1,97 (0,33-11,78) 0,456	4,29 (0,40-46,50) 0,231	12,25 (1,44-104,3) 0,022	1,42 (0,49-4,10) 0,517	3,08 (0,82-11,58) 0,535
AG	0,94 (0,70-1,27) 0,692	0,94 (0,72-1,23) 0,655	-	1,01 (0,77-1,33) 0,931	0,94 (0,72-1,23) 0,648	0,88 (0,67-1,16) 0,363	1,23 (0,84-1,82) 0,290	0,90 (0,66-1,24) 0,535
GG	1,01 (0,56-1,84) 0,971	0,90 (0,52-1,55) 0,694	-	1,02 (0,58-1,79) 0,956	0,91 (0,54-1,55) 0,734	0,75 (0,42-1,32) 0,314	1,21 (0,54-2,74) 0,647	0,92 (0,51-1,67) 0,787
<b>10b) SNP rs10807839 - OR com interação</b>								
AA	0,62 (0,13-2,91) 0,547	1,36 (0,00) 0,984	-	0,90 (0,13-6,50) 0,917	0,60 (0,05-6,89) 0,685	<b>0,10</b> <b>(0,01-0,92)</b> <b>0,042</b>	1,37 (0,44-4,21) 0,588	0,56 (0,14-2,19) 0,402
AG	0,84 (0,17-3,99) 0,822	0,39 (0,00) 0,984	-	0,42 (0,58-3,11) 0,398	0,36 (0,03-4,53) 0,432	0,17 (0,02-1,57) 0,119	0,86 (0,28-2,62) 0,793	0,61 (0,15-2,40) 0,475
GG	1	1		1	1	1	1	1
<b>11a) SNP rs215605 - OR sem interação</b>								
GG	1,01 (0,58-1,76) 0,985	3,41 (1,10-10,55) 0,034	1,10 (0,40-3,00) 0,853	1,19 (0,39-3,62) 0,755	2,46 (0,84-7,22) 0,102	1,64 (0,95-2,84) 0,076	1,73 (1,10-2,71) 0,018	2,25 (1,32-3,53) 0,002
TG	1,22 (0,81-1,83) 0,351	1,22 (0,85-1,75) 0,281	1,14 (0,80-1,62) 0,456	1,21 (0,84-1,73) 0,310	1,13 (0,80-1,61) 0,476	1,10 (0,76-1,58) 0,627	1,01 (0,58-1,77) 0,967	1,25 (0,82-1,91) 0,299
TT	1,27 (0,83-1,95) 0,269	1,07 (0,73-1,56) 0,722	1,01 (0,70-1,46) 0,956	1,05 (0,72-1,54) 0,792	0,96 (0,67-1,38) 0,829	0,92 (0,63-1,35) 0,678	0,82 (0,45-1,51) 0,529	0,99 (0,63-1,56) 0,977

Continua



## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFF OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>11b) SNP rs215605 – OR com interação</b>								
<b>GG</b>	2,24 (0,83-6,09)	3,95 (0,38-41,51)	2,50 (0,38-16,42)	1,83 (0,23-14,52)	1,29 (0,10-16,06)	1,13 (0,35-3,68)	0,65 (0,30-1,45)	0,85 (0,38-1,90)
	0,112	0,252	0,341	0,567	0,843	0,840	0,295	0,685
<b>TG</b>	<b>2,56</b> <b>(1,24-5,29)</b>	0,79 (0,20-3,05)	1,97 (0,56-6,94)	1,01 (0,26-3,85)	0,73 (0,20-2,68)	1,13 (0,52-2,21)	0,97 (0,55-1,71)	0,75 (0,41-1,39)
	<b>0,011</b>	0,728	0,292	0,993	0,635	0,856	0,924	0,365
<b>TT</b>	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>12a) SNP rs1451240 - OR sem interação</b>								
<b>AA</b>	5,41 (2,41-12,13)	1,96 (1,22-3,16)	4,52 (1,94-10,58)	0,98 (0,45-2,16)	1,68 (0,79-3,58)	1,69 (0,78-3,63)	1,68 (0,98-2,89)	1,25 (0,85-1,83)
	<0,001	0,005	<0,001	0,965	0,182	0,182	0,059	0,261
<b>GA</b>	0,83 (0,43-1,58)	1,14 (0,70-1,87)	1,08 (0,69-1,69)	1,16 (0,74-1,83)	1,24 (0,72-1,75)	1,07 (0,69-1,67)	0,94 (0,59-1,50)	0,70 (0,38-1,27)
	0,566	0,593	0,732	0,522	0,604	0,753	0,784	0,241
<b>GG</b>	0,52 (0,27-0,98)	0,84 (0,52-1,37)	0,85 (0,55-1,32)	0,92 (0,59-1,44)	0,88 (0,57-1,36)	0,87 (0,57-1,34)	0,77 (0,49-1,20)	0,78 (0,43-1,04)
	0,043	0,486	0,474	0,724	0,571	0,529	0,243	0,407
<b>12b) SNP rs1451240 - OR com interação</b>								
<b>AA</b>	1,06 (0,35-3,21)	0,36 (0,07-1,95)	1,44 (0,23-9,11)	2,92 (0,48-17,69)	0,64 (0,07-5,44)	0,47 (0,14-1,54)	0,78 (0,34-1,79)	0,59 (0,22-2,55)
	0,913	0,235	0,698	0,243	0,680	0,213	0,566	0,284
<b>AG</b>	0,87 (0,44-1,72)	0,77 (0,22-2,68)	1,23 (0,36-4,20)	1,60 (0,43-5,86)	1,89 (0,53-6,77)	1,17 (0,56-2,45)	<b>1,83</b> <b>(1,05-3,20)</b>	1,04 (0,58-1,84)
	0,698	0,685	0,745	0,475	0,328	0,684	<b>0,033</b>	0,906
<b>GG</b>	1	1	1	1	1	1	1	1

Continua

## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFF OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>13a) SNP rs6474412- OR sem interação</b>								
CC	1,96 (1,21-3,14) 0,006	4,51 (1,93-10,53) 0,001	1,66 (0,78-3,53) 0,192	0,98 (0,45-2,16) 0,962	1,68 (0,78-3,61) 0,18	1,67 (0,97-2,86) 0,064	1,24 (0,85-1,82) 0,268	1,88 (1,24-2,85) 0,003
TC	1,09 (0,67-1,79) 0,723	1,03 (0,66-1,60) 0,906	1,06 (0,68-1,65) 0,790	1,10 (0,70-1,72) 0,683	1,02 (0,66-1,58) 0,929	0,89 (0,56-1,41) 0,612	0,63 (0,35-1,14) 0,128	0,86 (0,52-1,43) 0,562
TT	0,82 (0,50-1,33) 0,415	0,83 (0,54-1,27) 0,380	0,85 (0,56-1,30) 0,451	0,89 (0,57-1,38) 0,600	0,84 (0,55-1,29) 0,428	0,74 (0,47-1,15) 0,183	0,73 (0,41-1,31) 0,297	0,71 (0,43-1,18) 0,181
<b>13b) SNP rs6474412 - OR com interação</b>								
CC	1,14 (0,38-3,37) 0,819	0,35 (0,06-1,90) 0,223	1,40 (0,22-8,88) 0,720	2,82 (0,47-17,08) 0,257	0,61 (0,07-5,19) 0,649	0,46 (0,14-1,49) 0,195	0,74 (0,32-1,69) 0,475	0,56 (0,21-1,47) 0,238
TC	0,87 (0,44-1,72) 0,685	0,79 (0,23-2,74) 0,710	1,27 (0,37-4,33) 0,705	1,63 (0,45-5,97) 0,458	1,93 (0,54-6,91) 0,313	1,20 (0,57-2,51) 0,637	<b>1,90</b> <b>(1,09-3,32)</b> <b>0,023</b>	1,06 (0,60-1,89) 0,839
TT	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>14a) SNP rs3857914 - OR sem interação</b>								
CC	1,88 (1,21-2,92) 0,005	5,71 (2,34-13,9) <0,001	3,92 (1,54-9,98) 0,004	2,39 (1,01-5,71) 0,049	1,70 (0,81-3,58) 0,161	2,14 (1,29-3,53) 0,003	1,51 (1,06-2,14) 0,024	1,37 (0,92-2,04) 0,122
CT	0,83 (0,48-1,44) 0,514	0,98 (0,60-1,61) 0,948	0,90 (0,55-1,47); 0,668	1,06 (0,64-1,75) 0,872	0,98 (0,60-1,61) 0,947	0,96 (0,57-1,62) 0,883	1,06 (0,53-2,12) 0,871	0,84 (0,48-1,47) 0,541
TT	0,68 (0,40-1,54) 0,153	0,70 (0,43-1,23) 0,140	0,63 (0,39 -1,02) 0,062	0,74 (0,45-1,22) 0,236	0,76 (0,47-1,23) 0,255	0,69 (0,42-1,24) 0,147	0,85 (0,43-1,67) 0,638	0,77 (0,44-1,35) 0,366

Continua

## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFP OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>14b) SNP rs3857914 - OR com interação</b>								
CC	0,66 (0,21-2,08)	0,69 (0,64-7,45)	0,18 (0,03-1,25)	1,65 (0,15-17,9)	1,70 (0,28-10,43)	0,64 (0,19-2,16)	1,62 (0,62-4,25)	1,31 (0,45-3,84)
CT	0,479 0,97 (0,50-1,90)	0,761 0,39 (0,11-1,32)	0,083 <b>0,26</b> <b>(0,07-0,96)</b>	0,681 <b>0,20</b> <b>(0,06-0,72)</b>	0,564 1,50 (0,38-5,98)	0,468 0,60 (0,29-1,25)	0,323 1,05 (0,62-1,78)	0,625 <b>1,87</b> <b>(1,03-3,37)</b>
TT	0,935 1	0,130 1	<b>0,043</b> 1	<b>0,014</b> 1	0,563 1	0,174 1	0,861 1	<b>0,039</b> 1
<b>15a) SNP rs6484320 - OR sem interação</b>								
AA	0,75 (0,14-4,02)	1,99 (0,19-21,34)	1868 (0,00-0,00)	1457 (0,00-0,00)	1,28 (0,10-15,36)	1,83 (0,30-11,16)	0,58 (0,14-2,31)	0,42 (0,10-1,76)
AT	0,737 1,03 (0,75-1,42)	0,571 1,11 (0,84-1,47)	0,982 1,15 (0,87-1,52)	0,980 1,05 (0,79-1,40)	0,858 1,07 (0,81-1,40)	0,512 1,10 (0,83-1,47)	0,437 1,26 (0,83-1,93)	0,236 1,14 (0,83-1,58)
TT	0,838 1,79 (0,84-3,82)	0,449 1,55 (0,76-3,16)	0,315 1,52 (0,77-3,00)	0,750 1,51 (0,77-2,97)	0,651 1,62 (0,80-3,28)	0,511 1,50 (0,71-3,15)	0,280 2,99 (1,01-8,83)	0,418 2,62 (1,07-6,45)
	0,130	0,227	0,222	0,234	0,176	0,288	0,047	0,035
<b>15b) SNP rs6484320 - OR com interação</b>								
AA	2,30 (0,41-12,97)	2,64 (0,21-32,65)	0,00 (0,00-0,00)	688 (0,00-0,00)	1,59 (0,12-21,44)	0,98 (0,15-6,23)	3,02 (0,73-12,52)	<b>4,44</b> <b>(1,05-18,85)</b>
AT	0,344 3,12 (0,52-18,93)	0,449 1,07 (0,08-13,65)	0,983 0,00 (0,00-0,00)	0,980 0,00 (0,00-0,00)	0,728 1,88 (0,12-29,03)	0,982 0,79 (0,12-5,33)	0,127 2,48 (0,57-10,88)	<b>0,043</b> <b>4,95</b> <b>(1,08-22,77)</b>
TT	0,215 1	0,957 1	0,982 1	0,982 1	0,651 1	0,810 1	0,228 1	<b>0,040</b> 1

Continua

## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFF OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>16a) SNP rs11082304 - OR sem interação</b>								
<b>GG</b>	7,03 (2,69-18,38) <0,001	3,73 (1,35-10,27) 0,011	6,58 (1,39-31,09) 0,017	10,11 (2,16-47,33) 0,003	2,91 (0,86-9,84) 0,086	3,50 (0,89-13,67) 0,072	1,61 (0,69-3,39) 0,273	1,63 (0,82-3,21) 0,162
<b>TG</b>	1,12 (0,81-1,55) 0,504	0,94 (0,71-1,26) 0,683	0,97 (0,73-1,28) 0,813	0,99 (0,74-1,33) 0,957	0,95 (0,71-1,26) 0,725	0,98 (0,73-1,32) 0,910	1,04 (0,69-1,57) 0,849	0,90 (0,65-1,24) 0,515
<b>TT</b>	0,72 (0,46-1,12) 0,142	0,71 (0,48-1,06) 0,092	0,73 (0,49-1,08) 0,112	0,57 (0,38-0,87) 0,009	0,71 (0,48-1,05) 0,085	0,76 (0,51-1,15) 0,195	0,73 (0,41-1,31) 0,287	0,80 (0,51-1,28) 0,209
<b>16b) SNP rs11082304 - OR com interação</b>								
<b>GG</b>	0,52 (0,17-1,61) 0,257	0,46 (0,08-2,29) 0,386	0,84 (0,17-4,03) 0,824	<b>0,05</b> <b>(0,01-0,31)</b> <b>0,001</b>	0,58 (0,12-1,93) 0,505	1,47 (0,49-4,38) 0,492	1,01 (0,47-2,28) 0,981	1,38 (0,63-2,99) 0,420
<b>TG</b>	0,38 (0,12-1,18) 0,093	0,53 (0,09-1,25) 0,491	0,40 (0,09-1,78) 0,230	<b>0,11</b> <b>(0,02-0,70)</b> <b>0,009</b>	0,49 (0,10-2,50) 0,390	0,87 (0,32-2,37) 0,788	0,93 (0,43-1,97) 0,844	1,63 (0,76-3,51) 0,209
<b>TT</b>	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>17a) SNP rs8102683 - OR sem interação</b>								
<b>CC</b>	2,32 (0,62-8,72) 0,211	1609 (0,00-0,00) 0,981	0,43 (0,04-5,15) 0,508	0,00 (0,00-0,00) 0,977	0,74 (0,14-4,00) 0,726	11,93 (1,43-99,63) 0,022	1,15 (0,41-3,21) 0,791	1,27 (0,40-4,01) 0,683
<b>CT</b>	0,90 (0,66-1,23) 0,515	0,90 (0,68-1,18) 0,439	0,92 (0,71-1,21) 0,560	0,97 (0,74-1,29) 0,860	0,91 (0,70-1,20) 0,510	0,98 (0,74-1,30) 0,877	0,89 (0,60-1,31) 0,555	0,77 (0,56-1,06) 0,110
<b>TT</b>	1,10 (0,60-2,100) 0,763	1,09 (0,63-1,87) 0,755	1,31 (0,71-2,23) 0,324	1,39 (0,80-2,41) 0,239	0,34 (0,77-2,31) 0,307	0,94 (0,53-1,66) 0,824	1,39 (0,65-1,97) 0,391	1,38 (0,75-2,53) 0,303

Continua

## Resultados

**Tabela 8** – Resultado da análise de interação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis ACE, em associação ao tabagismo, que apresentaram significância estatística (n=1048) - continuação

SNPs	RPP OR (IC95%) p	RPM OR (IC95%) p	NF OR (IC95%) p	AFP OR (IC95%) p	AFM OR (IC95%) p	AbSx OR (IC95%) p	AbSbP OR (IC95%) p	AbSbM OR (IC95%) p
<b>17b) SNP rs8102683 - OR com interação</b>								
CC	0,80 (0,20-3,17)	0,00 (0,00-0,00)	3,75 (0,30-47,14)	2054 (0,00-0,00)	2,88 (0,44-18,88)	0,15 (0,02-1,29)	1,39 (0,48-4,01)	1,22 (0,36-4,11)
CT	0,749 (0,18-3,08)	0,982 (0,00-0,00)	0,305 (0,44-88,12)	0,975 (0,00-0,00)	0,271 (0,52-28,37)	0,084 <b>0,10</b> <b>(0,11-0,87)</b>	0,541 1,40 (0,47-4,16)	0,750 1,98 (0,59-6,67)
TT	0,687 1	0,983 1	0,178 1	0,977 1	0,186 1	0,037 1	0,546 1	0,273 1
<b>18a) SNP rs202664 - OR sem interação</b>								
CC	1,65 (1,09-1,48)	2,63 (1,35-5,01)	1,59 (0,78-3,25)	1,43 (0,67-3,05)	1,92 (0,92-4,04)	2,59 (1,54-4,36)	1,60 (1,13-2,26)	1,94 (1,32-1,86)
TC	0,017 (0,49-1,48)	0,004 (0,56-1,43)	0,203 (0,59-1,49)	0,348 (0,57-1,54)	0,084 (0,57-1,45)	<0,001 (0,54-1,52)	0,009 (0,44-1,96)	0,001 (0,56-1,64)
TT	0,85 (0,54-1,60)	0,90 (0,59-1,40)	0,93 (0,62-1,54)	0,94 (0,57-1,51)	0,91 (0,61-1,53)	0,91 (0,49-1,38)	0,93 (0,47-1,97)	0,96 (0,55-1,60)
	0,573 0,803	0,650 0,796	0,775 0,913	0,793 0,772	0,688 0,879	0,708 0,469	0,855 0,911	0,876 0,876
<b>18b) SNP rs202664 - OR com interação</b>								
CC	0,91 (0,28-2,94)	3,51 (0,00)	1,82 (0,16-20,59)	0,98 (0,13-7,23)	0,74 (0,10-5,49)	0,37 (0,12-1,15)	1,04 (0,40-2,71)	0,93 (0,34-1,52)
TC	0,878 (0,71-2,69)	0,999 (0,63-10,19)	0,628 (0,44-4,20)	0,981 (0,24-2,70)	0,771 (0,39-4,41)	0,085 <b>0,46</b> <b>(0,22-0,98)</b>	0,930 0,95 (0,55-1,66)	0,882 0,83 (0,47-1,47)
	1,38 0,342	2,53 0,190	0,36 0,598	0,80 0,722	1,31 0,660	0,044	0,864	0,521

RPP: responsividade parental paterna; RPM: responsividade parental materna; NF: negligência física; AFP: abuso físico paterno; AFM: abuso físico materno; AbSx: abuso sexual; AbSbP: abuso de substância paterno; AbSbM: abuso de substância materno.

O traço (-) significa que não foi possível a análise por extrema colinearidade. Em negrito as variáveis com significância estatística na análise de interação.

Sinalização a) e b) referem-se ao mesmo SNP, sendo sinalização em a) os OR do SNP sem interação e sinalizados em b) os OR do SNP com interação

Conclusão

**DISCUSSÃO**

#### 4 DISCUSSÃO

O tabagismo é um importante problema mundial de saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Apesar de todo o avanço do conhecimento nessa área, desafios ainda se impõem, como a presença de elevadas taxas de recaída (CHATKIN et al., 2004; KORTMANN et al., 2009) após 12 meses de cessação. Trata-se de um fenótipo complexo e multifatorial e, através da presente pesquisa, buscou-se contribuir com o tema, avaliando a correlação entre tabagismo, experiências adversas na infância (ACE) e polimorfismo genético em uma população miscigenada.

Neste estudo, o primeiro a avaliar a associação da disfuncionalidade da família e do polimorfismo genético ao tabagismo, os resultados das análises mostraram associação entre tabagismo e duas variáveis sociodemográficas, quatro variáveis relacionadas às ACEs e três variáveis genéticas polimórficas, revelando, dessa forma, a multifatorialidade do tabagismo. O estudo também permitiu detectar a sugestão de associações de polimorfismos ao tabagismo, identificada pelo método GWAS, e as interações entre polimorfismos e experiências adversas na infância.

Observou-se que ter religião é fator de proteção; ser aluno comparado a ser funcionário da Universidade, ter relacionamento disfuncional com pai e/ou mãe e ter convivência com pai e/ou mãe usuário de SPA são fatores de risco. Ser portador do genótipo rs2947411-GA ou rs2947411-alelo A (associação mediante modelo dominante apresentando genótipo com presença do alelo A - GA+AA) e ser portador do genótipo rs35438712-TT são fatores de proteção; e ser portador do genótipo rs4532-CC implica maior risco.

Quanto a ter religião como fator de proteção, o presente estudo é concordante com a literatura, onde a prática religiosa é um fator protetivo contra o uso do tabaco e outras SPA, com conseqüente redução da mortalidade (KOENIG et al., 1999; WHOOLEY et al., 2002; TIMBERLAKE et al., 2006; RIBEIRO; MINAYO, 2014). Tal fato provavelmente reflete a postura religiosa, com maior ou menor ênfase, de que seus seguidores devem evitar danos à saúde, buscando um estilo de vida saudável. Um outro aspecto diz respeito à

## *Discussão*

participação da religião na construção da identidade do adolescente, a partir da qual suas crenças, valores e metas são definidos, e com as quais estará firmemente comprometido (SCHOEN-FERREIRA; AZNAR-FARIAS; SILVARES, 2009). Estudos mostram que adolescentes com influência religiosa na sua formação são menos propensos ao uso de SPA, são mais aderentes a prática de exercícios e uso de alimentação saudável, fazem mais uso de cinto de segurança e uso responsável de álcool, apresentam menos depressão, têm melhor qualidade de relacionamento com os pais, são mais engajados em serviços comunitários e apresentam melhor desempenho escolar (BENSON; DONAHUE; ERICKSON, 1989; REGNERUS, 2000, 2003; SMITH, 2002; REGNERUS, MARK, CHRISTIAN SMITH, 2003; KERESTES; YOUNISS; METZ, 2004).

Quanto a ser aluno universitário como fator de risco, os achados do presente estudo são concordantes com a literatura, uma vez que esses jovens estão inseridos num ambiente reconhecidamente de risco e vulnerabilidade para o uso de tabaco, álcool e outras SPAs (HALPERIN; RIGOTTI, 2003; ANDRADE et al., 2006; WAGNER; ANDRADE, 2008).

Quanto à associação com escalas ACE, a pesquisa demonstrou que 73,2% dos participantes apresentaram pelo menos uma escala ACE comprometida na infância e 3,7%, cinco e mais – (Tabela 2). Destes últimos, 91,2% eram fumantes. Esses achados são concordantes com a literatura, segundo a qual estudos com a população norte-americana (FELITTI et al., 1998) constatou que 52% dos participantes experimentaram comprometimento em pelo menos uma escala ACE e 6,2% reportaram quatro e mais, sendo observado associação entre o número de categorias comprometidas e os riscos para a saúde como o tabagismo.

No geral, as oito escalas ACE avaliadas no presente estudo mostraram maior prevalência entre tabagistas: responsividade paterna, 61,0%; responsividade materna, 75,0%; negligência física, 62,9%; abuso físico paterno, 55,2%; abuso físico materno, 62,9%; abuso sexual, 60,4%; abuso de substância paterno, 53,4%; e abuso de substância materno, 60,9% (Tabela 2). Através da análise multivariada, observou-se associação entre tabagismo e as escalas



## *Discussão*

responsividade paterna, responsividade materna, abuso de substância paterno e abuso de substância materno (Tabela 7).

Quanto às escalas responsividade paterna e materna, os resultados deste estudo são concordantes com a literatura, tendo em vista que essas duas escalas estão inseridas entre as mais influentes no desenvolvimento humano, juntamente com as escalas que avaliam o abuso físico e o uso de SPA por parte dos pais (SCANNAPIECO; CONNELL-CARRICK, 2005; MIKULINCER; SHAVER, 2016). Elas avaliam a qualidade do relacionamento entre pais e filhos, permitindo compreender o grau de suporte, interesse, entendimento, envolvimento, sensibilidade e escuta atenta por um lado e, por outro lado, o grau de negligência emocional e indiferença, caracterizando o vínculo afetivo existente nessas relações. A socialização é inerente ao ser humano, sendo a família o primeiro núcleo social vivenciado. O sucesso nessas relações primárias permitirá que a criança explore o mundo de maneira confiante, enfrentando os desafios que lhe são impostos, com autoimagem positiva e sendo capaz de estabelecer relações afetivas e sociais de forma recompensadora (CALLEGARO BORSA; TIELLET NUNES, 2017), postura que irá se reproduzir na adolescência e na fase adulta (GROSSMANN et al., 2008). O inverso é o distanciamento emocional entre a criança e os pais, refletido pela ausência de diálogo, de confiança e da procura pelos pais por parte da criança, caracterizando a negligência emocional, marcada pela indiferença relacional e exposição da criança a circunstâncias de riscos. As consequências poderão envolver o desenvolvimento de adultos inseguros, ansiosos, com baixa autoestima, usuários de SPA, pouco criativos, com pouca habilidade no enfrentamento de situações de estresse e resolução de conflitos, com dificuldades cognitivas em diversos graus, como déficit de memória e, por vezes, com comportamento hostil (PASIAN et al., 2015; CALLEGARO BORSA; TIELLET NUNES, 2017).

A associação do tabagismo ao uso abusivo de SPA tanto pelo pai quanto pela mãe avalia, entre outros aspectos, a influência dos pais como modelos comportamentais a serem seguidos e perpetuados, muitas vezes como ideias. Esse achado encontra respaldo na literatura (FIGLIE, 2008), onde observa-se que o uso de SPA pelos pais, assim como irmãos e parentes próximos, é um dos fatores de risco para o uso de SPA pelos filhos (ORTH, 2011). Como já

## Discussão

mencionado anteriormente, as escalas que avaliam o uso de SPA pelos pais estão entre as mais importantes no desenvolvimento do ser humano (MIKULINCER; SHAVER, 2016), tendo em vista a comprovação da associação delas ao uso de SPA pelos filhos (BITTENCOURT; FRANÇA; GOLDIM, 2015; BRITO et al., 2015; VARGAS et al., 2015).

Quanto à correlação entre tabagismo e polimorfismos genéticos observada na análise multivariada (Tabela 7), destacamos:

### **a) Polimorfismo rs2947411** (ENSEMBL GENOME BROWSER, 2020), **gene TMEM18**

Variante intergênica com localização cromossômica 2:614168, próxima ao gene TMEM18, constituído pelos alelos A/G/T, tendo G como alelo selvagem e o alelo A como polimórfico. Está associado aos fenótipos iniciação ao tabagismo, índice de massa corpórea e idade da menarca (ENSEMBL GENOME BROWSER, 2020). Tem como alelo de risco para o fenótipo iniciação ao tabagismo o alelo G, rs2947411-G, com  $p=5 \times 10^{-10}$ , identificado através de meta-análise (ERZURUMLUOGLU et al., 2020), realizada em população europeia e asiática, não havendo menção quanto ao mecanismo de ação biológico/molecular e não sendo encontradas outras citações bibliográficas (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2020b).

O gene TMEM18 tem localização cromossômica 2:663877-677406, região citogenética 2p25.3. É codificador da proteína transmembrana 18 -TMEM18 (GWAS CATALOG, 2020), formada por 140 aminoácidos, funcionando como uma proteína de membrana nuclear tetramérica com terminais N e C citosólicos. Análise imuno-histoquímica mostrou que o TMEM18 é expresso no citoplasma das células precursoras neurais humanas (NPCs), concentrado ao redor do núcleo e em estruturas nucleares, atuando como modulador de migração das células-tronco neurais e células precursoras neurais. Sua função molecular é a de ligação seletiva com o ADN, inibindo da transcrição, controlando o movimento de migração celular (JURVANSUU et al., 2008; OMIM ENTRY, 2020a), que é um processo central no desenvolvimento e manutenção de organismos multicelulares. A expressão da proteína transmembrana 18 se dá em múltiplos órgãos, entre os quais o córtex cerebral, cerebelo, hipocampo e núcleo caudado (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020h).

## Discussão

O processo de desenvolvimento da dependência à nicotina é sabidamente complexo e multifatorial, iniciando com a experimentação, seguindo para o uso regular e recorrente. Entre os múltiplos fatores envolvidos, observou-se que através do polimorfismo rs2947411, indivíduos heterozigotos GA (modelo genotípico) e indivíduos portadores do alelo A (modelo dominante), mostraram proteção ao tabagismo por provável regulação inibitória do processo de iniciação, com 0,56 e 0,57 de chance de fumar em relação aos indivíduos homozigotos GG, respectivamente. Esse achado pode ser explicado pelo fato do alelo G ser o alelo de risco para o fenótipo iniciação ao tabagismo.

### **b) Polimorfismo rs35438712, CADM2**

Variante intrônica, com localização cromossômica 3:84958988-86074429, gene CADM2, região citogenética 3p12.1, constituído pelos alelos T/A/C, tendo C como alelo selvagem e o alelo T como polimórfico. Associado ao fenótipo iniciação ao tabagismo, identificado em meta-análise com 622.409 indivíduos, onde foram analisados dados de associação de 59 estudos de ancestralidade europeia e dois estudos de ascendência sul-asiática. O dados foram de descoberta e replicação,  $p=1,99 \times 10^{-13}$  (ERZURUMLUOGLU et al., 2020).

O gene CADM2 é (IBRAHIM-VERBAAS et al., 2016) codificador da proteína molécula de adesão celular sináptica 1 (SynCAM) - (FREI et al., 2014), localizada na membrana celular, atuando no reconhecimento extracelular e na adesão intercelular (BIEDERER, 2006). Trata-se de uma molécula de adesão que leva à agregação celular, importante para a organização da sinapse, fornecendo regulação à adesão trans-sináptica. São proteínas pertencentes à família das proteínas 4.1 de espectrina e interagem com outras proteínas do citoesqueleto. No corpo humano, o mARN que a precede tem expressão nas regiões do córtex cerebral, formação hipocampal, amígdala, gânglio basal, hipotálamo, tálamo e cerebelo. A proteína em si tem alta expressão no córtex cerebral e no cerebelo (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020i).

Os resultados do presente estudo apontam o mARN/CADM2 como fator de proteção à iniciação ao tabagismo, tendo os indivíduos homozigotos TT (modelo genotípico) apresentado proteção para iniciação ao tabagismo em relação aos indivíduos homozigotos CC, com 0,62 de chance de tabagismo.

**c) Polimorfismo rs4532 (NOVAK et al., 2010), gene DRD1**

Variante 5 prime UTR, com localização cromossômica 5:175443147, formada pelos alelos C/T, sendo o T o alelo selvagem e o C o polimórfico, associado ao fenótipo de dependência de nicotina (HUANG et al., 2008). Encontra-se localizado no gene DRD1, de localização citogenética 5q35.2, contendo dois éxons separados por um pequeno íntron na região 5 não traduzida (UTR).

O gene DRD1 codifica o subtipo D1 do receptor de dopamina, cujas diversas ações fisiológicas se dão através dos receptores D1 e D2, que estimulam e inibem, respectivamente, a enzima adenilil ciclase. Encontra-se minimamente expresso no organismo como um todo, mas abundantemente no tecido cerebral. Trata-se de uma proteína transmembrana com 446 aminoácidos, que se acopla à proteína G, estimula a adenilil ciclase e ativa as proteínas cinases dependentes de AMP cíclico. Regulam o crescimento e o desenvolvimento neuronal, intervêm em algumas respostas comportamentais como maternagem (EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE, 2020a), participa do processo biológico da memória (TRAMPUSH et al., 2014; PAPENBERG et al., 2017; EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE, 2020b) e da resposta ao medo (MASUGI et al., 1999) e modulam os eventos mediados pelo receptor D2 da dopamina. Análise genética molecular revelou que DRD1 está associado ao transtorno bipolar (Del Zompo et al. 2007), TDAH (Bobb et al. 2005), e dependência de álcool (Kim et al. 2007). Os receptores de dopamina de subtipo D1 são os mais abundantes no sistema nervoso central, localizados no nucleus accumbens, tubérculo olfatório e núcleo caudado (OMIM ENTRY, 2020b). Estudos sugerem que o polimorfismo rs4532 pode afetar a expressão de DRD1 por estar localizado na região 5 UTR de DRD1, tendo em vista que 5 UTR do mRNA celular eucariótico pode se cruzar com a sua 3 UTR na tradução de proteínas para a expressão do gene de influência (POTKIN et al., 2003; KOMAROVA; BROCARD; KEAN, 2006). Portanto, trata-se de um polimorfismo funcional, afetando o nível de expressão de DRD1 (HUANG et al., 2008). Os resultados da presente pesquisa mostraram que devido ao polimorfismo rs4532, observou-se risco 2,05 vezes maior de tabagismo, com desenvolvimento de

## *Discussão*

dependência à nicotina (modelo genotípico), em indivíduos homocigotos CC em relação aos homocigotos TT. De maneira semelhante, indivíduos homocigotos CC apresentaram risco 1,87 vezes maior em relação aos indivíduos portadores do alelo T (modelo recessivo).

A análise pelo método GWAS foi realizada com o objetivo de identificar, em todo o genoma, novos polimorfismos associados ao fenótipo tabagismo. Foram avaliados 845.605 polimorfismos de cada um dos participantes. Trata-se de um estudo amplo de associação do genoma, sem hipóteses de associação genética, que possibilita a correlação de milhares de polimorfismos ao fenótipo tabagismo. Na interpretação dos resultados, toda associação de SNPs com valores de  $p$  entre  $5 \times 10^{-5}$  e  $5 \times 10^{-8}$  são sugestivos de associação e aqueles com valores de  $p \leq 5 \times 10^{-8}$  são associados ao tabagismo. A exigência do valor de  $p \leq 5 \times 10^{-8}$  para caracterizar significância estatística tem por objetivo reduzir a chance de detecção de resultados falso-positivos (PEARSON; MANOLIO, 2008).

Para proceder a abordagem pelo método GWAS tomou-se o cuidado de observar criteriosamente os princípios epidemiológicos para a realização do estudo (PEARSON; MANOLIO, 2008). Para tanto, foi fundamental que tanto fumantes como não fumantes fossem provenientes da mesma população; que os não fumantes tivessem estado sob o mesmo risco de serem fumantes que os fumantes; que os fumantes tenham sido claramente identificados, tomando-se o cuidado de realizar a dosagem no COex para diferenciar o grupo de não fumantes do grupo de fumantes, sendo excluídos 5 não fumantes com COex > 9mm; e que os dados sociodemográficos e genômicos tenham sido coletados de forma semelhante entre fumantes e não fumantes. Por conseguinte, as diferenças nas frequências dos alelos entre os grupos foram decorrentes do resultado de interesse, uma vez que não existem diferenças na logística da coleta dos dados.

Outro aspecto de controle de qualidade da pesquisa pelo método GWAS é através do gráfico de dispersão, que é usado para avaliar o número e a magnitude das associações observadas entre os polimorfismos e o tabagismo, em comparação com as associações esperadas sob a hipótese nula de nenhuma

## Discussão

associação. Os valores de “p” calculados a partir das análises estatísticas de associação observadas (não fumantes) são posicionadas no eixo y e as análises estatísticas de associação esperadas (fumantes), são posicionadas no eixo x. Desvios da linha sugerem que a distribuição presumida da frequência dos polimorfismos está incorreta. Os resultados encontrados no presente estudo demonstraram que a pressuposição de normalidade da distribuição quanto à frequência dos polimorfismos estava correta.

A análise pelo método GWAS permitiu identificar oito polimorfismos sugestivos de associação com o tabagismo, com valores de  $p < 10^{-7}$ . Nenhum deles foi previamente associado ao tabagismo – Quadro 3. A dificuldade de detecção de polimorfismos de efeito sobre o fenótipo tabagismo deve-se ao fato de inúmeros polimorfismos de pequeno efeito estarem envolvidos na determinação (LEWIS; KNIGHT, 2012) desse fenótipo. Portanto, faz-se necessário amostras com grande número de participantes para que esses polimorfismos possam ser detectados. Tal fato foi demonstrado através de meta-análise que avaliou amostras que variaram de 152.348 a 433.216 participantes, dependendo do fenótipo de tabagismo: número de cigarros/dia, maços/ano, iniciação ao tabagismo e idade de início do tabagismo. Verificou-se que polimorfismos raros contribuíram significativamente para a herdabilidade do fumo, identificando-se variantes específicas que contribuíram para a etiologia biológica do comportamento de uso de substâncias (BRAZEL et al., 2019).

Quanto aos oito polimorfismos sugestivos de associação com o tabagismo detectados pelo método GWAS (Quadro 4), não há descrição na literatura dessas associações até o momento:

### **a) Polimorfismo rs1403454, gene ATP5LP4, DCLK2**

Não há relato na literatura de associação deste polimorfismo ao tabagismo. Por outro lado, sabendo-se que o gene DCLK2 codifica a proteína doublecortin-like cinase 2, pertencente tanto à superfamília da proteína cinase quanto à família da duplecortina, ambas com importante expressão cerebral, especialmente no córtex, hipocampo e cerebelo (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020b). Uma possibilidade biológica para essa possível associação seja pelo fato de que, através da regulação dos neurotransmissores que ativam o sistema

## *Discussão*

mesocorticolímbico, que é o sistema do prazer e recompensa, haja estímulo para o tabagismo. Isso porque o hipocampo é reconhecidamente uma importante estrutura no processamento das emoções (MAGARINOS; VERDUGO; MCEWEN, 1997; GOULD et al., 1999), e estudos em humanos demonstram que o estresse crônico tem efeito tóxico sobre o hipocampo, podendo predispor a atrofia hipocampal, desregulação dos neurotransmissores e desenvolvimento de depressão, favorecendo o desenvolvimento do tabagismo (LUPIEN et al., 1998).

### ***b) Polimorfismo rs12680491, gene CSMD1***

Polimorfismo de fenótipo desconhecido.

Gene CSMD1 codifica a proteína CSMD1 - **C**UB and **S**ushi **M**ultiple **D**omains 1, não havendo ainda definição quanto à sua função ou ação molecular. Sabe-se que 8% dos genes identificados até o momento não apresentam expressão em nenhum dos 25 tecidos estudados (FAGERBERG et al., 2014). Porém, estudos de fenótipos a ele associados têm sido publicados, incluindo uma análise de sua associação ao comportamento de desinibição (MCGUE et al., 2013) realizada através do método GWAS, onde múltiplos indicadores fenotípicos foram utilizados: 1) uso de nicotina, através da quantidade e frequência de uso e sintomas de dependência; 2) consumo de álcool, através da quantidade e frequência de uso; 3) dependência de álcool, através da avaliação dos sintomas de dependência e uso abusivo; 4) uso de drogas ilícitas, através da frequência de uso de 11 classes de drogas diferentes e avaliação de sintomas de dependência; e 5) avaliação da desinibição comportamental não relacionada a substâncias. Oito genes foram associados ao comportamento de desinibição e ao fenótipo tabagismo, entre os quais o CSMD1 (MCGUE et al., 2013).

O comportamento de desinibição pode estar associado a uma ampla gama de distúrbios comportamentais, entre os quais o uso de substâncias (VOLLEBERGH et al., 2001; KRUEGER et al., 2002). Estudo de gene candidato apoia a influência genética sobre o comportamento de busca de novidades e sensações, através do gene para o receptor muscarínico colinérgico 2 (CHRM2) (DICK et al., 2008). A detecção do gene CSMD1, pelo método GWAS, associando o comportamento de desinibição ao tabagismo, pode ser um

## Discussão

caminho para explicar o encontro deste gene em nossa amostra de estudo com valor de  $p \leq 10^{-5}$ .

### **c) Polimorfismo rs138826204, gene desconhecido**

Variante intergênica, não sendo identificado gene a ela associada. Não há registro de publicações (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2020c).

### **d) Polimorfismo rs138444739, gene SINHCAF**

Variante intrônica, não tendo sido ainda identificado fenótipo a ela associada.

O gene SINHCAF encontra-se associado ao fenótipo diabetes tipo II por resistência à insulina, entre outros. Dentre as inúmeras doenças conhecidas e associadas ao tabagismo, encontra-se menção do diabetes tipo II (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

### **e) Polimorfismo rs261871, gene BICD1**

O polimorfismo rs261871 é uma variante intrônica do gene BICD1 de expressão fenotípica desconhecida. Estudo realizado através do método GWAS associa o gene BICD1 ao desenvolvimento de enfisema pulmonar, sendo essa uma das principais doenças associadas ao tabagismo (KONG et al., 2011).

### **f) Polimorfismo rs10129927, gene desconhecido**

Variante intergênica, não sendo identificado gene a ela associada. Não há publicações referidas.

### **g) Polimorfismo rs113043828, gene CATSPERD**

Tanto a variante polimórfica quanto o gene não têm fenótipos definidos. Porém, o tabagismo está associado à infertilidade masculina em decorrência da exposição a múltiplas substâncias a ele associadas. Redução da motilidade dos espermatozoides foi observada em estudo *in vitro* mediante níveis elevados de nicotina (OYEYIPO; MAARTENS; DU PLESSIS, 2014). A exposição à nicotina também foi associada a alterações degenerativas dos túbulos seminíferos (NESSEIM et al., 2011).



## Discussão

A exposição a metais pesados como o chumbo e o cádmio, presentes no cigarro, foi associada à redução do número de espermatozoides normais (HSU et al., 2009), observando-se danos ao nível do ADN, com altas proporções de ADN fragmentado (EVENSON; LARSON; JOST, 2002; PALERMO et al., 2014). Há ainda relatos de alteração na espermatogênese e nos parâmetros seminais (KUMOSANI et al., 2008).

### **h) Polimorfismo rs20069527**

Variante desconhecida, sem nenhuma informação na literatura. São denominadas variantes Tara's, as quais ainda não constam dos bancos de dados, mas estão nos painéis de imputação utilizados para gerar o arquivo final com as genotipagens.

Os polimorfismos provenientes da revisão de literatura foram submetidos à análise de interação, com o objetivo de verificar sua capacidade de modular o efeito da exposição às experiências adversas na infância ou vice-versa. Foram observadas interações das escalas ACE com 18 polimorfismos associados ao tabagismo – Tabela 8.

A seguir, serão relacionados os modelos biológicos propostos explicando as possíveis interações observadas entre os polimorfismos e as categorias de escalas ACE comprometidas, associadas ao tabagismo:

### **a) Polimorfismo rs1937455, gene PDE4B**

Polimorfismo intrônico, localização cromossômica 1:65951256, alelo de risco G, associado ao fenótipo iniciação ao tabagismo (ERZURUMLUOGLU et al., 2020; NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2020d). Observou-se que indivíduos portadores do genótipo GA e que conviveram com mães usuárias de SPA, apresentaram menor chance de iniciar tabagismo em relação aos homocigotos GG, (Tabela 8).

Gene PDE4B, codifica a proteína Fosfodiesterase 4, de localização intracelular, com expressão no sistema nervoso central (córtex cerebral, cerebelo, hipocampo, amígdala, gânglios basais, tálamo, hipotálamo, ponte, medula, corpo caloso e cerebelo), rim, fígado, coração, músculo liso, pulmão,

## *Discussão*

células endoteliais e células do sistema imunológico (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020j). Tem a função biológica de hidrolisar o mensageiro secundário adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc), sendo responsável por sua concentração celular, regulando inúmeros processos biológicos (DE AZEVEDO; KÜMMERLE, 2015). Historicamente, o fármaco inibidor da fosfodiesterase 4 de primeira geração foi o Rolipram<sup>®</sup>, inicialmente utilizado como antidepressivo. Teve seu uso abandonado em decorrência de efeitos adversos associados a náuseas, vômitos e diarreia (WACHTEL, 1982; MAURICE et al., 2014)-

### ***Hipótese de modelo biológico:***

O polimorfismo rs1937455, nos portadores do genótipo GA (rs1937455-GA), atuaria como uma variante funcional que inibe a expressão do gene PDE4B, reduzindo a produção de Fosfodiesterase 4, ocasionando aumento do AMPc. Dessa forma, mimetizaria a ação antidepressiva do fármaco Rolipram<sup>®</sup> em uma população que vivenciou o trauma do convívio com mãe usuária de SPA, possivelmente portadora de comorbidades psiquiátricas como transtorno de ansiedade e depressão (FRANKE, 2014). Consequentemente, haveria uma redução da necessidade do uso de SPA nessa população, entre as quais a nicotina, reduzindo o risco de iniciação ao tabagismo.

Um questionamento a ser respondido é se essa população específica teria maior prevalência de ansiedade/depressão frente as outras, com comprometimento das demais escalas ACE avaliadas nesse grupo.

Na contramão da possível interação protetiva à iniciação ao tabagismo entre o polimorfismo rs1937455-GA e a escala ACE abuso de SPA pela mãe (Tabela 8), a análise multivariada demonstrou correlação de risco entre tabagismo e quatro escalas ACE (Tabela 7), entre as quais encontra-se o uso de SPA pela mãe, através de todos os modelos genéticos testados, com OR=1,49; (IC 95%)=1,04-2,12; p=0,029 (modelo genotípico); OR=1,57; (IC 95%)=1,11-2,22; p=0,011 (modelo dominante) e OR=1,56;(IC 95%)=1,11-2,20; p=0,011 (modelo recessivo). Portanto, os resultados apontados pela análise de interação, que sugerem a existência de ação protetiva nos portadores do genótipo GA em relação à iniciação ao tabagismo, parecem ser verdadeiros, tendo em vista que se contrapõe aos da análise multivariada.

**b) Polimorfismo rs1514175, gene TNNI3K**

Observou-se que os portadores do genótipo GA, do polimorfismo rs1514175, vítimas de abuso sexual, apresentaram maior chance de iniciar tabagismo em relação aos homozigotos GG (Tabela 8).

Polimorfismo de localização cromossômica 1:74525960, variante intrônica, gene TNNI3K, alelo de risco G, associado previamente ao fenótipo índice de massa corpórea (HERRERA; KEILDSON; LINDGREN, 2011), sendo identificada associação com fenótipo iniciação ao tabagismo em duas meta-análises (BRAZEL et al., 2019; ERZURUMLUOGLU et al., 2020). Young, 2015 detectou interação entre esse polimorfismo/gene para ambos os fenótipos, tabagismo e aumento do IMC (YOUNG et al., 2015).

O gene TNNI3K, cromossoma 1: 74,235,387-74,544,428, codifica uma proteína que pertence à família das cinases (serina / treonina-proteína cinase TNNI3K), de localização intracelular, que tem sua maior expressão ao nível do coração, seguida da cerebral (ZHAO et al., 2003).

Ao nível molecular, atua interagindo com ATP (adenosina 5'-trifosfato), proteína C-terminal e com íons metálicos; no processo de fosforilação proteica, atua catalisando a fosforilação de um resíduo de aminoácido em uma proteína (proteína + ATP = fosfoproteína + ADP); e atua também na regulação da frequência e dos batimentos cardíacos (UNIPROT, 2020a).

Suas funções biológicas conhecidas envolvem regulação da condução e da frequência cardíaca; regulação da contração da musculatura cardíaca; e fosforilação de proteínas (UNIPROT, 2020a).

***Hipótese de modelo biológico:***

O padrão de uso de uma substância pode ter relação direta com a sensação durante a sua experimentação, inclusive a nicotina (POMERLEAU, 1995; POMERLEAU et al., 1999). Portanto, o processo de iniciação ao tabagismo, ao qual o polimorfismo rs1514175 foi associado, parece ter relação direta com a sensação durante a experimentação da nicotina. Observou-se que quando a sensação desencadeada foi de prazer moderado a intenso, havia risco aumentado de tabagismo atual (POMERLEAU et al., 2005). Este fato pode estar geneticamente relacionado, como demonstrado com o SNP rs16969968 / gene CHRNA5, que foi associado a sensação de prazer durante o primeiro cigarro,

## Discussão

decorrente de efeitos modeladores genéticos (OR=1,6; p=0,01), sendo fortemente associado ao posterior uso regular de cigarros (OR = 8,2; p=0,0001) (SHERVA et al., 2008).

No processo de busca pela felicidade, inerente ao ser humano, estruturas neurais foram identificadas, revelando que as áreas responsáveis pelo prazer são as mesmas associadas à de recompensa observada no uso da (KÜHN; GALLINAT, 2012) nicotina e outras SPAs.

Os estudos demonstram associação entre maus tratos sofridos cronicamente na infância e alterações da arquitetura cerebral com redução no tamanho do hipocampo, da amígdala e do corpo caloso e desregulação dos neurotransmissores (DRIESSEN et al., 2000), desencadeando alterações emocionais marcadas pela ansiedade, insegurança, dificuldade de resolução de conflitos, depressão, entre outros.

O principal neurotransmissor excitatório do cérebro é o glutamato, cuja liberação é induzida pela nicotina após o estímulo agonista dos receptores colinérgicos nicotínicos pré-sinápticos localizados nos terminais glutamatérmicos em vários pontos do cérebro, entre os quais: área tegmental ventral (VTA), nucleus accumbens, córtex pré-frontal e hipocampo. O glutamato tem papel importante nos efeitos agudos e crônicos da nicotina (MARKOU, 2008), assim como na neurobiologia da felicidade, sendo essencial na construção de memórias positivas (RODRIGUES, 2015). A regulação da sua produção se dá através de seus receptores ionotrópicos e metabotrópicos (mGlu), sendo o mGlu o responsável por sua modulação e transmissão.

O gene TNNI3K codifica a proteína serina / treonina cinase TNNI3K, cuja ação molecular envolve o metabolismo do ATP (adenosina 5'-trifosfato), atuando no processo de fosforilação proteica, sendo esses mecanismos essenciais por atuarem em praticamente todas as etapas do ciclo celular mediando a transdução de sinais, regulando os processos de proliferação e diferenciação celular, metabolismo e apoptose.

**A hipótese de modelo biológico** é a de que o polimorfismo 1514175-GA module o processo de iniciação ao tabagismo, desencadeando sensação de prazer e bem-estar quando da experimentação da nicotina, liberando neurotransmissores responsáveis pela sensação de prazer ao ativar as áreas

## *Discussão*

cerebrais responsáveis, reforçando o processo de “felicidade” em vítimas de abuso sexual portadoras deste genótipo.

### **c) Polimorfismo rs12616219, gene TMEM182**

Polimorfismo intergênico, coordenada cromossômica 2:103736037, próximo ao gene TMEM182, genótipos CC/CA/AA, associado ao fenótipo iniciação ao tabagismo (ERZURUMLUOGLU et al., 2020). Os indivíduos portadores do genótipo heterozigoto (rs12616219-CA) e com disfunção no relacionamento com o pai apresentaram maior chance de iniciação ao tabagismo em relação ao genótipo CC (Tabela 8).

O gene TMEM182 codifica para ARN que dá origem à proteína transmembrana 182, que também é encontrada no nucleoplasma e em vesículas, tendo localização citogenética 2q12.1 e cromossômica 2: 102736905 - 103019900. Trata-se de uma glicoproteína, isto é, proteína contendo um ou mais carboidratos covalentemente ligados, podendo ser de monossacarídeos a polissacarídeos ramificados, incluindo glicosilfosfatidilinositol (GPI) e glicosaminoglicanos (GAG). Ao nível molecular apresenta um sinal de peptídeo N-terminal, uma estrutura encontrada em proteínas direcionadas ao retículo endoplasmático ou lisossomo, onde podem ficar retidas em vesículas ou, eventualmente, serem secretadas para o espaço extracelular ou se tornarem proteínas de membrana de passagem única ao se remover o sinal de peptídeo N-terminal (UNIPROT, 2020b).

Exercem a função de armazenamento de energia ou podem atuar como sinalizadores e transportadores de informações. Podem sofrer processo de glicosilação, quando seus aminoácidos são modificados, perdendo o fragmento aminoácido asparagina. Têm suas maiores expressões no trato digestivo proximal e tecido muscular, e em menor intensidade em múltiplos órgãos, entre os quais várias partes do cérebro (UNIPROT, 2020b).

### ***Hipótese de modelo biológico:***

O GABA é o principal neurotransmissor inibidor do SNC, sendo produzido a partir da ativação de seus receptores – GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. O primeiro é identificado como receptor ionotrópico, localizado na membrana pós-sináptica e o segundo, como receptor metabotrópico, acoplado a uma proteína G, atuando

## Discussão

nas regiões pré e pós-sinápticas. O receptor GABA<sub>A</sub> é o receptor inibitório mais frequente do SNC, acoplado a um canal iônico com seletividade para o cloro e é estruturalmente uma glicoproteína formada por múltiplas subunidades polipeptídicas. Pesquisas demonstram que as reações comportamentais e afetivas frente ao uso da nicotina passam por interações entre os neurotransmissores glutamato-GABA-dopamina-acetilcolina, especialmente na área tegmental ventral.

A **hipótese de modelo biológico** é a de que o polimorfismo rs12616219-CA module a expressão do gene TMEM182, proteína transmembrana 182, ao alterar sua morfologia, em concomitância com a alteração da morfologia do receptor GABA<sub>A</sub>, tendo em vista ambos serem glicoproteínas, resultando na inibição da produção do GABA. Essa inibição acarretaria um desequilíbrio na interação entre o GABA, um neurotransmissor inibitório, e o glutamato, um neurotransmissor excitatório, e seria parcialmente responsável pela sensação de prazer na experimentação da nicotina. Dessa forma, indivíduos portadores do genótipo rs12616219-CA e que tenham vivenciado relação disfuncional com o pai, teriam 2,78 vezes maior chance de iniciar o tabagismo quando comparados aos portadores do genótipo CC, por terem a percepção de prazer de moderada a intensa quando na experimentação do tabaco.

Quanto à localização intergênica do polimorfismo, isto é, numa região não codificadora, estudos apontam que a definição clássica de gene como sendo a unidade codificadora de proteína tem passado por transformação, tendo em vista a observação da diversidade estrutural do gene ao nível molecular, indicando que possivelmente exista menos diferença entre as regiões gênicas e intergênicas do que previamente conhecido. Inicialmente havia a proposta de que as regiões intrônicas dos genes seriam ADN-lixo (CRAIG VENTER et al., 2001), muito embora apenas 1,2% das bases de ADN corresponde a regiões codificantes. Hoje constata-se que os genes são complexos, muitas vezes descontínuos, por vezes sofrendo regulação à distância e compartilhada, havendo até genes superpostos e aninhados (JOAQUIM; EL-HANI, 2010).

**d) Polimorfismo rs6724928, gene KCNJ3**

Polimorfismo com localização cromossômica 2:155149479, alelos CT, variante intergênica, próxima ao gene KCNJ3, associado ao fenótipo iniciação ao tabagismo (ERZURUMLUOGLU et al., 2020), com interação protetiva em indivíduos portadores de dois diferentes genótipos em duas escalas ACE – Tabela 8:

- Genótipo CC, interagindo com a escala negligência física;
- Genótipo CT, interagindo com a escala abuso físico paterno.

O gene KCNJ3 é membro 3 da subfamília J do canal retificador interno de potássio e codifica uma proteína que contribui para a atividade do canal retificador interno de potássio, favorecendo a entrada e saída deste nas células. Esse processo é controlado pelas proteínas G (atividade do canal de potássio do retificador interno ativado por proteína G), juntamente com três outros canais de potássio, formando um complexo de poros (GIRK). Esse complexo se liga a receptores de neurotransmissores no cérebro, possibilitando a ativação do canal retificador interno de potássio. Fisiologicamente atua na polarização e repolarização da membrana. Na polarização, favorece a entrada do potássio, mantendo a célula neural em potencial de repouso, o que inibe o disparo do potencial de ação e, na repolarização, favorece a saída daquele. A nicotina ativa os receptores da acetilcolina, atuando no processo de polarização e repolarização da membrana celular.

**A hipótese de modelo biológico** é a de que os genótipos CC e CT, nos indivíduos que vivenciaram negligência física e abuso físico paterno, respectivamente, modulem a codificação da proteína ativadora do canal de potássio, inibindo sua expressão e tornando, assim, a ação da nicotina menos eficaz. Esse processo faria com que a experimentação do tabagismo não gerasse sensação de prazer, sendo um desestímulo à sua iniciação.

**e) Polimorfismo rs4423615, gene GRB14**

Polimorfismo localizado no cromossomo 2:164581720, gene GRB14, variante intrônica, alelos G/A, associado ao fenótipo iniciação ao tabagismo

## Discussão

(VINK et al., 2009; DOS SANTOS et al., 2012). Observadas as possíveis interações na Tabela 8:

- Maior chance de iniciação ao tabagismo entre os portadores do genótipo AA e a escala ACE responsividade materna;
- Maior chance de iniciação ao tabagismo entre os portadores do genótipo AG e a escala ACE responsividade materna;
- Maior chance de iniciação ao tabagismo entre os portadores do genótipo AG e a escala ACE negligência física.

O gene GRB14 codifica uma proteína adaptadora que interage com uma série de tirosina cinases receptoras e moléculas de sinalização. Trata-se de uma proteína adaptadora que interage com a proteína tirosina cinase (PTKs), responsável pela fosforilação de resíduos de tirosina, tendo um papel central na regulação da expressão gênica, pois as PTKs atuam como ponto de apoio na rede de moléculas sinalizadoras, sendo essenciais no processo de transdução. De forma semelhante, o processo de interação dos fatores de crescimento com a proteína adaptadora ligada ao receptor de fator de crescimento, é catalisado pela PTKs, levando a reações químicas no interior das células relacionadas a processos de proliferação, diferenciação, mobilidade e sobrevivência ou morte celular (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020k).

A **hipótese de modelo biológico** é semelhante à do gene TNNI3K: que vítimas de disfunção nas escalas responsividade materna e negligência física e portadoras dos polimorfismos rs4423615-AA/AG, modulem o processo de iniciação ao tabagismo, desencadeando sensação de prazer e bem-estar quando na experimentação da nicotina.

### f) Polimorfismo rs35438712, gene CADM2

A apresentação do polimorfismo rs35438712 e do gene CADM2 foi feita na discussão sobre os resultados da análise multivariada (página 123). Porém, ao contrário do que foi observado naquela análise, onde aparece como fator de proteção, a análise de interação apontou para risco de tabagismo através de duas escalas ACE (Tabela 8):

- Responsividade paterna, genótipo CC, maior chance para tabagismo em relação ao genótipo TT.



## Discussão

- Abuso físico paterno, genótipo CC, maior chance para tabagismo em relação ao genótipo TT.

O gene *CADM2* codifica uma proteína de adesão celular sináptica, importante na organização da sinapse, participando da regulação à adesão trans-sináptica.

A neurobiologia das emoções está ligada ao sistema límbico, sendo que a neurobiologia da Via da Felicidade envolve estruturas cerebrais múltiplas, entre os quais encontram-se a área tegmental ventral, o núcleo accumbens, o córtex pré-frontal, o cerebelo direito e o tálamo esquerdo (RODRIGUES, 2015), e é modulada pelos neurotransmissores glutamato (aprendizado e formação de memórias positivas); dopamina (associada a cognição, prazer e bem-estar, apetite, processos de recompensa) (ARNSTEN; WANG; PASPALAS, 2012); serotonina (memorização, bem-estar quando sorrimos espontaneamente, disponibilidade para socialização (YOUNG, 2007; ROSE'MEYER, 2013) e oxitocina (vínculos afetivos entre pais e filhos, sentimentos de segurança (KOSFELD et al., 2005)- Por outro lado, as emoções ditas negativas também passam por estruturas cerebrais e neurotransmissores, como a Via do Medo, Via da Raiva, Reação de Fuga/Luta e Via da. A neurobiologia da nicotina envolve o estímulo dos receptores dopaminérgicos no sistema mesocorticolímbico, mantendo conexões com o sistema límbico através do núcleo accumbens, amígdala e córtex frontal, estruturas diretamente envolvidas com o sistema de recompensa da nicotina (MARKOU, 2008).

**O modelo biológico proposto** sugere que os indivíduos portadores do genótipo rs35438712-CC, tendo vivenciado disfunção no relacionamento com o pai ou abuso físico paterno, modulem a ação dos neurotransmissores relacionados ao prazer e bem-estar, como o glutamato, através da ativação dos seus receptores regulatórios sinápticos com consequente aumento do prazer ao fumar, predispondo ao uso regular e dependência à nicotina.

### **g) Polimorfismo rs6883351, gene *CDH12***

Variante intrônica, localização cromossômica 5:22193858, alelos C/T, associado ao fenótipo iniciação ao tabagismo (LIU et al., 2019; ERZURUMLUOGLU et al., 2020). Observou-se que indivíduos portadores do

## *Discussão*

genótipo CC e que conviveram com mães usuárias de SPA, apresentaram menor chance de iniciar tabagismo em relação aos homozigotos TT (Tabela 8).

Localiza-se no gene CDH12, que codifica a proteína de membrana caderina da superfamília das caderinas, que é expressa em vários tecidos, mas com predomínio cerebral, em múltiplas regiões. São proteínas que medeiam a adesão célula-célula dependente de cálcio, sendo classificadas de tipo I e II. As caderinas de tipo I são caracterizadas pela presença de uma sequência de reconhecimento de adesão celular de histidina-alanina-valina, ausente nas caderinas de tipo II, denominadas atípicas. São proteínas de ligação célula-célula nas junções de ancoramento e de sinalização, essas últimas formadas por estruturas complexas cuja função incluem sinapses químicas no SNC (HUTTENLOCHER; DABHOLKAR, 1997; LIU et al., 2000). Parece ter um papel importante no processo de sinaptogênese, que é definido como crescimento de conexões entre neurônios, resultado da aprendizagem, processo esse que se inicia na 27ª semana embrionária, atingindo o ápice até os primeiros 15 meses de vida, mas mantendo-se por toda a vida de forma reduzida. Ocorre em conjunto com o crescimento dos dendritos, dos axônios e do processo de mielinização (HUTTENLOCHER; DABHOLKAR, 1997), permitindo o aparecimento de novas capacidades funcionais.

**O modelo biológico proposto** é o de que a presença do genótipo rs6883351-CC, nos indivíduos que conviveram com mães usuárias de SPA, modela a expressão do gene CDH12 através da estimulação das proteínas caderinas, permitindo o processo de sinaptogênese e provocando, assim, a redução do risco iniciação ao tabagismo através do aprendizado, tanto sob o aspecto de formação geral, quanto sob o aspecto da opção de não reproduzir o modelo materno por entender os riscos a ele associados.

### ***h) Polimorfismo rs4532, gene DRD1***

A apresentação do polimorfismo e do gene foi feita na discussão sobre os resultados da análise multivariada (página 124). O resultado da análise de interação foi consoante com o da análise multivariada, apresentando maior chance de desenvolvimento de dependência à nicotina através do genótipo CT em relação ao TT em duas escalas ACE- Tabela 8:

## *Discussão*

- Abuso sexual;
- Abuso de SPA pela mãe.

A dopamina é um neurotransmissor proveniente do metabolismo do aminoácido tirosina; é armazenada em vesículas sinápticas, sendo liberada por exocitose após abertura dos canais de cálcio em consequência da despolarização celular. Uma vez liberada, a dopamina é captada pelos receptores de dopamina D1 da membrana pós-sináptica, que são os mais abundantes, codificados pelo gene DRD1. Trata-se de um importante neurotransmissor envolvido nos mecanismos de cognição, emoções, funções endócrinas, controle motor e de reforço e recompensa (ROBBINS; EVERITT, 1999) desencadeado pelo uso de SPA, entre as quais a nicotina. Esse último é um mecanismo autorregulado, cuja ativação leva ao aumento dos níveis de dopamina no cérebro, concomitante aos processos de sensibilização comportamental, neuroadaptação e alteração na sensibilidade dos receptores dopaminérgicos. Portanto, os receptores D1 da dopamina acionam um importante mecanismo de sensação de prazer (ESTEVINHO; FORTUNATO, 2003) ao serem ativados. Análise genética molecular revelou que DRD1 está associado a transtorno bipolar (DEL ZOMPO et al., 2007), transtorno do déficit de atenção com hiperatividade - TDAH (BOBB et al., 2005), dependência à nicotina (COMINGS et al., 1997) e dependência ao álcool (KIM et al., 2007).

### ***Modelo biológico proposto:***

Os portadores do polimorfismo rs4532-CT e vítimas dos traumas abuso sexual e convivência com mães usuárias de SPA ativam a expressão do gene DRD1, dinamizando o mecanismo biológico que envolve a dopamina ao acionarem o mecanismo de reforço e recompensa repetidamente, levando à dependência à nicotina. O objetivo é amenizar os transtornos psiquiátricos associados à vivência destes traumas como ansiedade, depressão (SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD, 2005) e outras comorbidades, através do bem estar de fumar.

**i) Polimorfismo rs2645339, gene GRM6**

Variante sinônima, localização cromossômica 5:178989062, alelo de risco G, associado ao fenótipo tabagismo quanto ao número de cigarros fumado por dia (BERRETTINI et al., 2008). Observou-se interação com três escalas ACE:

- Portadores do genótipo AG e vítimas de negligência física apresentaram menor chance quanto ao número de cigarros fumado por dia em relação aos homozigotos GG;
- Portadores do genótipo AA e tendo convivido com pai usuário de SPA apresentaram menor chance quanto ao número de cigarros fumado por dia em relação aos homozigotos GG;
- Portadores do genótipo AG e tendo convivido com mãe usuária de SPA apresentaram maior chance quanto ao número de cigarros fumado por dia em relação aos homozigotos GG – Tabela 8.

O gene GRM6, localização citogenética 5q35.3, denominado receptor 6 metabotrópico de glutamato (mGluRs), codifica o receptor acoplado à proteína G para glutamato, que atua como o principal neurotransmissor excitatório, intervindo nos processos de aprendizado, memória, dependência a drogas, ansiedade e depressão (VALLI, 2014). Faz parte de um grupo de oito receptores metabotrópicos de glutamato, GRM1- GRM8, membros do grupo III da família de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), ligados à inibição da cascata do AMP cíclico. Esses receptores têm representação pré e pós-sinápticas, com a função de modular o tempo que o glutamato permanece na fenda sináptica, tendo em vista não haver enzima que o degrade (STROEH, 2008) no espaço extracelular. O término de sua atuação se dá por difusão ou pelo processo de remoção por transportadores de aminoácidos excitatórios (EAATs). Estudos apontam que o tempo de exposição do glutamato aos seus receptores pode levar à alteração da expressão gênica (FEATHERSTONE, 2010).

O gene receptor 6 metabotrópico de glutamato tem expressão específica na retina, sendo necessário para uma visão normal. Porém, o mRNA que o precede é encontrado em baixas quantidades no córtex cerebral, cerebelo, hipocampo, amígdala, gânglio basal, tálamo, hipotálamo, ponte, medula e corpo caloso (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020), porém, fartamente na retina.

**Modelo biológico proposto:**

Apesar do gene só se encontrar expresso na retina, seu mRNA é encontrado em várias regiões cerebrais, possivelmente atuando de forma ainda não compreendida. O fato do mesmo polimorfismo apresentar-se simultaneamente como fator de proteção e de risco quanto ao número de cigarros fumado por dia (BERRETTINI et al., 2008), através do genótipo rs2645339-AG, interagindo com duas diferentes escalas, permite supor que a interação se dá a partir da escala ACE para o polimorfismo, modulando a expressão gênica. Quando ocorre modulação no receptor do glutamato que prolongue a permanência do neurotransmissor excitatório na sinapse, o processo de adição ao tabagismo é estimulado, levando ao consumo de maior número de cigarros ao dia, ao passo que a redução do tempo de sua permanência leva à diminuição no número de cigarros. Por conseguinte, tanto os indivíduos portadores do genótipo AG e vítimas de negligência física quanto os portadores do genótipo AA que conviveram com pai usuário de SPA modulam o gene GRM6 para rápida remoção do neurotransmissor do espaço extracelular, com consequente redução do risco relativo ao número de cigarros por dia em comparação com os indivíduos homozigotos GG. Por outro lado, os portadores do genótipo AG que conviveram com mãe usuária de SPA modulam a expressão gênica para maior permanência do neurotransmissor na fenda sináptica, elevando o risco relativo ao número de cigarros por dia em comparação com os indivíduos homozigotos GG.

**j) Polimorfismo rs10807839, gene SDK1:**

Variante intrônica, coordenada cromossômica 7:3304997, genótipos AA/AG/GG, associado ao fenótipo iniciação ao tabagismo (ERZURUMLUOGLU et al., 2020). Observou-se que os portadores do genótipo rs10807839-AA vítimas de abuso sexual apresentaram menor chance de iniciar tabagismo em relação aos homozigotos GG (Tabela 8).

Gene codificador da proteína Sidekick 1 (SDK1). Esta é uma proteína de adesão celular da família da imunoglobulina, que apresenta seis domínios semelhantes a imunoglobulinas e treze domínios de fibronectina tipo III (FnIII). Encontra-se altamente expressa nas junções aderentes tricelulares, que são

## Discussão

pontos de alta tensão na organização das junções. Embora a composição molecular dessas junções seja desconhecida, é possível observar que a proteína Sidekick (SDK) é encontrada em abundância nas junções aderentes tricelulares (LETIZIA et al., 2019). Essa distribuição é modulada pela tensão da ligação celular e a SDK é necessária para mantê-la em níveis normais (GOODMAN et al., 2016). Por serem pontos de alta tensão, as extremidades dos filamentos de actina devem ser ancoradas à superfície da célula (DEL SIGNORE; CILLA; HATINI, 2018) e a interação com membranas lipídicas dos 13 domínios de Fibronectina tipo III (FnIII) da SDK facilita uma forte adesão célula-célula (TANG et al., 2018). A proteína SDK1 é mais conhecida por sua expressão nos processos neuronais da retina (ASTIGARRAGA et al., 2018), onde promove conexões sinápticas, tendo também participação ao controlar a organização do citoesqueleto de actina em células de câncer de próstata (VERONE et al., 2013), muito embora o gene SDK1 seja expresso de maneira significativa em múltiplos tecidos, inclusive cerebral, em vários locais. Ao nível molecular todas as SDKs apresentam a terminação do domínio citoplasmático com motivo de ligação PDZ, podendo interagir com várias proteínas do mesmo domínio PDZ (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020), atuando como adaptadores entre receptores e moléculas de sinalização de grandes complexos proteicos, frequentemente ligados ao arcabouço celular de sustentação. Sabe-se que as PDZs atuam ao nível dos espaços pós-sinápticos excitatórios, organizando os receptores de glutamato. Um estudo (SCOBIE, 2014) mostrou ativação deste gene mediante exposição crônica à cocaína, acarretando aumento da densidade dos dendritos em neurônios espinhosos, processo associado às mudanças funcionais nas sinapses glutamatérgicas, correlacionadas a sensibilidade da resposta comportamental a droga.

O **modelo biológico proposto** é que, de forma similar a exposição crônica à cocaína, a exposição crônica à nicotina em portadores do genótipo rs10807839-AA e vítimas de abuso sexual, acarretem mudanças funcionais nas sinapses glutamatérgicas na área tegmental ventral (VTA), nucleus accumbens, córtex pré-frontal e hipocampo, com conseqüente proteção à iniciação ao tabagismo por redução do potencial excitatório do glutamato na fenda sináptica,

## Discussão

através da inibição dos receptores metabotrópicos (mGlu), responsáveis pela modulação e transmissão deste neurotransmissor.

### **k) Polimorfismo rs215605, gene PDE1C:**

Variante intrônica, coordenada cromossômica 7:32297353, com genótipos GG/TG/TT associado ao fenótipo cessação do tabagismo (YANG; LI, 2016; SCHUIT et al., 2017; PANAGIOTOU et al., 2019). Observou-se que os portadores do genótipo TG que vivenciaram relacionamento disfuncional com o pai apresentaram maior chance de fracasso no processo de cessação ao tabagismo em relação aos homozigotos GG (Tabela 8).

O gene PDE1C codifica a proteína Fosfodiesterase 1C, que é intracelular e pertencente à família das fosfodiesterases. Esta proteína atua de forma dependente da proteína calmodulina, modulando os níveis de AMPc e GMPc, catalisando sua hidrólise e transformando-os nos correspondentes nucleosídeos 5'-monofosfatos AMP e GMP. Dessa forma participa de importantes processos biológicos. É encontrada em múltiplos órgãos, mas de maneira especial no cérebro e no músculo cardíaco (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020n). Regula a proliferação das células musculares lisas e a estabilidade dos receptores do fator de crescimento, dentre os quais o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas – PDGFRB. Os fatores de crescimento têm importantes funções ao nível celular, entre as quais a de estimular a proliferação celular, manter sua sobrevivência, estimular a sua diferenciação e a apoptose.

**Hipótese de modelo biológico:** Embora o fenótipo cessação do tabagismo não tenha sido abordado na pesquisa, esse polimorfismo está a ele associado. O risco no processo de cessação ao tabagismo implica a presença da dependência à nicotina, entre outros fatores, tendo em vista que os portadores de maior dependência são os que enfrentam maior dificuldade de parar o uso em decorrência da crise de abstinência (SANTOS, 2009). Neurotransmissores atuam nesse processo de cessação, especialmente o excitatório glutamato, a partir do qual ocorre a liberação da dopamina. **O modelo biológico proposto** é o de que o polimorfismo rs215605, gene PDE1C, através dos portadores do genótipo TG que vivenciaram relacionamento disfuncional com o pai, estimule a expressão gênica pelo processo de hidrólise do AMPc / GMPc, permitindo os

## Discussão

processos metabólicos dele decorrentes, culminando com a manutenção da produção dos neurotransmissores que permitem o funcionamento do mecanismo de recompensa e neuroadaptação, e inibindo os que o antagonizam. Dessa maneira esses indivíduos mantêm o prazer ao fumar e a dificuldade na cessação do tabagismo.

### **I) Polimorfismo rs1451240, genes *CHRNA3-CHRNA6*:**

Variante intrônica, coordenada cromossômica 8:42691568, genótipos AA/AG/GG, associado ao fenótipo dependência à nicotina (RICE et al., 2012; WEN et al., 2016). Observou-se que os portadores do genótipo AG que vivenciaram uso de SPA pelo pai apresentaram maior chance no desenvolvimento de dependência à nicotina em relação aos homozigotos GG (Tabela 8).

O conjunto formado por *CHRNA3-CHRNA6* refere-se a diferentes genes, embora da mesma família de proteínas de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), que formam complexos pentaméricos compostos por subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ , organizadas em torno do canal central. Portanto, cada uma das subunidades que compõe os nAChRs é codificada por genes diferentes e com estruturas primárias diferentes. A classificação como subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  advém, respectivamente, da presença ou não de um par de cisteínas adjacentes como parte do local de ligação presumido da acetilcolina.

**Gene *CHRNA3*:** Codifica a proteína receptor colinérgico nicotínico subunidade  $\beta_3$ , com localização intracelular e de membrana e após se ligar ao neurotransmissor acetilcolina, muda sua configuração espacial, tornando-se um canal iônico transmembrana celular, exercendo papel na neurotransmissão. Portanto, tem a função molecular de atuar como um canal iônico ativado por ligante (receptor). Este *locus* codifica uma subunidade do tipo  $\beta$ . Tem expressão proteica em múltiplos órgãos, dentre os quais se destacam o cérebro, glândulas adrenal e tireoide, nasofaringe, brônquios, trompas de Falópio e córvix uterino.

**Gene *CHRNA6*:** Codifica a proteína receptor colinérgico nicotínico subunidade  $\alpha_6$ , com localização intracelular e de membrana. De forma semelhante ao gene *CHRNA3*, após se ligar ao neurotransmissor acetilcolina, muda sua configuração espacial, tornando-se um canal iônico transmembrana celular, exercendo papel



## Discussão

na neurotransmissão, porém codificando uma subunidade tipo  $\alpha$ . Também tem expressão proteica em múltiplos órgãos, mas com destaque para o cérebro (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020o).

Esses genes têm atuação direta no processo do tabagismo por serem o sítio de ação da nicotina. Além disso, participam do processo de neuroadaptação, onde ocorrem alterações na liberação dos neurotransmissores e no número de receptores nAChR disponibilizados, assim como seus processos de acoplamento. Observa-se redução da inibição dos receptores mediados pela GABA enquanto persiste o estímulo mediado pelo glutamato. Conseqüentemente, ocorre aumento da resposta dos receptores dopaminérgicos à nicotina (GOVIND; VEZINA; GREEN, 2009).

**Hipótese de modelo biológico:** os indivíduos portadores do polimorfismo rs1451240-AG que vivenciaram uso de SPA pelo pai modulam a expressão dos genes CHRN3-CHRNA6, reduzindo a inibição dos receptores mediados pela GABA, mas mantendo o estímulo mediado pelo glutamato, com consequente aumento da resposta dos receptores dopaminérgicos à nicotina. Dessa forma, têm maior chance de tornarem-se dependentes da nicotina.

### **m) Polimorfismo rs6474412, genes CHRN3-CHRNA6:**

Variante intergênica, coordenada cromossômica 8:42695355, próxima ao gene CHRN3-CHRNA6, com genótipos CC/TC/TT associado ao fenótipo tabagismo quanto ao número de cigarros por dia e número de maços/ano (THORGEIRSSON et al., 2010; BRAZEL et al., 2019; ERZURUMLUOGLU et al., 2020). Observou-se que os portadores do genótipo AG que vivenciaram uso de SPA pelo pai apresentaram maior chance no desenvolvimento de dependência à nicotina em relação aos homozigotos TT (Tabela 8).

Como se trata dos mesmos genes do polimorfismo anterior, a conclusão é baseada na mesma **hipótese de modelo biológico** do polimorfismo rs1451240, genes CHRN3-CHRNA6.

### **n) Polimorfismo rs3857914, gene RUNX1T:**

Variante intergênica, localização cromossômica 8:92171837, próxima ao gene RUNX1T, alelo de risco C, associado ao fenótipo iniciação ao tabagismo

## Discussão

(ERZURUMLUOGLU et al., 2020). Observou-se interação em três escalas ACE nos portadores do genótipo CT em relação ao genótipo TT (Tabela 8):

- Negligência física, menor chance de iniciação ao tabagismo;
- Abuso físico paterno, menor chance de iniciação ao tabagismo;
- Abuso de SPA materno, maior chance de iniciação ao tabagismo.

O gene RUNX1T, de localização intracelular, atua como co-repressor do processo de transcrição, tendo a função biológica de atuar como regulador da transcrição (THE HUMAN PROTEIN ATLAS). Trata-se da primeira fase da expressão gênica, que proporciona a transmissão das informações contidas na molécula de ADN para formar o produto gênico proteína, através da produção enzimática do ácido ribonucleico (ARN). Dessa forma, ocorre transferência da informação genética (NOLLER; CHAIRES, 1972), catalisada pela enzima ARN polimerase dependente de ADN, produzindo os vários tipos de ARN, dentre os quais os ARNs mensageiros (mARNs), transportadores (tARNs), ribossomais (rARNs) e vários outros em pequenas quantidades (DYNAN; TJIAN, 1983).

O gene cumpre sua missão através de três mecanismos:

- Associação com fatores de transcrição de ligação a ADN;
- Recrutamento de outros co-repressores;
- Recrutamento de enzimas modificadoras de histonas.

Os *fatores de transcrição* são proteínas que regulam o processo de transcrição ao conectar uma região promotora específica gênica a uma determinada enzima ARN-polimerase, tendo importante papel na regulação gênica. Podem ser ativadores ou repressores e co-ativadores ou co-repressores, conforme posicionamento mais próximo ou mais distante da região promotora do gene, respectivamente, promovendo a expressão gênica ou a impedindo.

As *enzimas modificadoras de histonas* fazem parte da organização da cromatina, estrutura formada pelo arranjo do ADN conjugado às várias proteínas denominadas histonas e não histonas, para armazenamento do genoma. Existem cinco tipos de histonas, a saber H1, H2A, H2B, H3 e H4. Com duas cópias de cada uma das últimas quatro histonas referidas, forma-se um octômero. Este permite que um segmento do ADN se enrole ao seu redor, formando um complexo octômero/dupla hélice de ADN, denominado nucleossomo, que é a unidade básica da cromatina. A quinta histona, a H1, liga-

## Discussão

se à extremidade do ADN de cada nucleossomo, estabilizando a estrutura. Cada nucleossomo é separado entre si por cerca de 20 a 60 pares de bases, formando uma configuração em colar de contas. Longos cordões são organizados e, a partir daí, compactados em uma estrutura helicoidal secundária denominada selenóide. Essa organização constitui o primeiro nível de controle da expressão gênica (MILLER; THERMAN, 2001). Os nucleossomos controlam o acesso de enzimas ativadoras ou repressoras transcricionais conforme seus arranjos. Se eles se organizam de forma que a cromatina tenha uma configuração mais frouxa, a transcrição gênica se torna mais ativa e, quando inverso, ocorre repressão da transcrição. Essa disposição arquitetônica dos nucleossomos, que pode resultar em abertura ou fechamento da cromatina, é regulada por duas classes de enzimas: 1. Complexos de modelagem da cromatina; 2. Enzimas modificadoras de histonas (KORNBERG, 1974).

O gene RUNX1T é expresso em múltiplos tecidos, mas com predomínio em vários locais da região cerebral, especialmente no cerebelo.

### ***Hipótese de modelo biológico:***

Na presença do polimorfismo rs3857914-CT nos indivíduos que vivenciaram negligência física ou abuso físico paterno, as enzimas modificadoras de histonas atuam no arranjo da cromatina, inibindo a transcrição dos genes responsáveis pela ativação dos canais iônicos. Estes canais iônicos permitem a ativação dos receptores nicotínicos pela nicotina, o que impede a liberação dos neurotransmissores associados ao tabagismo, reduzindo a chance de tabagismo.

Na presença do polimorfismo rs3857914-CT nos indivíduos que vivenciaram abuso de SPA materno, o modelo biológico proposto é o da influência do comportamento materno no uso de SPA, o qual estimula o tabagismo como modelo comportamental, suplantando os aspectos genéticos e aumentando a chance de tabagismo, mas com dependência à nicotina em menor intensidade. A análise secundária dos dados da pesquisa permitiu observar a seguinte prevalência quanto ao grau de dependência à nicotina entre os fumantes portadores do polimorfismo rs3857914-CT *versus* rs3857914-CC/TT:

- Polimorfismo rs3857914-CT: 70% dos fumantes com baixa dependência à nicotina;

## Discussão

- Polimorfismo rs3857914-CC/TT: 57,6% dos fumantes com baixa dependência à nicotina.

Esse resultado confere plausibilidade ao modelo biológico proposto.

### **o) Polimorfismo rs6484320, gene BDNF**

Variante intrônica, coordenada cromossômica 11:27681641, gene BDNF, genótipos AA/AT/TT, associado ao fenótipo iniciação ao tabagismo (CHEN et al., 2012). Observou-se interação da escala ACE uso de SPA pela mãe com dois genótipos - (Tabela 8):

- Portadores do genótipo AA apresentaram maior chance de iniciação ao tabagismo em relação ao genótipo TT;
- Portadores do genótipo AT apresentaram maior chance de iniciação ao tabagismo em relação ao genótipo TT.

O gene BDNF codifica uma proteína da família de proteínas do fator de crescimento nervoso, que se liga ao seu receptor e age sobre neurônios do sistema nervoso central e periférico. Essa atuação, além de ajudar na manutenção destes sistemas, permite o crescimento e a diferenciação de novos neurônios e sinapses. No cérebro, o BDNF está ativo no hipocampo, córtex e tronco cerebral. É membro da família das neurotrofinas dos fatores de crescimento. É o principal regulador da transmissão sináptica e da plasticidade nas sinapses adultas em muitas regiões do SNC, promovendo a sobrevivência neuronal no cérebro adulto. Influencia a neurotransmissão de dopamina e serotonina no cérebro, ambas envolvidas no sistema de recompensa (HUGO GENE NOMENCLATURE COMMITTEE, 2020). Este gene pode desempenhar um papel na regulação da resposta ao estresse, na formação de memória de longo prazo e na biologia dos transtornos de humor (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020p).

**Hipótese de modelo biológico:** Gene de suma importância no funcionamento geral da neurotransmissão, tendo em vista ser o principal regulador da transmissão sináptica e da plasticidade nas sinapses adultas em muitas regiões do SNC, promovendo a sobrevivência neuronal no cérebro adulto. Portanto, sua atuação permite o pleno funcionamento das vias de transmissão neurológica, entre as quais a do sistema de recompensa, que sofre ativação pela exposição

## Discussão

à nicotina, tornando a experiência da experimentação prazerosa, sendo esse um fator de risco para um futuro uso regular do tabaco.

### **p) Polimorfismo rs11082304, gene CABLES1:**

Variante intrônica, coordenada cromossômica 18:23141009, gene CABLES1, genótipos GG/TG/TT, associado ao fenótipo ser fumante (CAPORASO et al., 2009; DOS SANTOS et al., 2012). Observou-se interação da escala ACE negligência física com dois genótipos - (Tabela 8):

- Portadores do genótipo GG, menor chance de ser fumante em relação ao genótipo TT;
- Portadores do genótipo TG, menor chance de ser fumante em relação ao genótipo TT.

O gene CABLES1 codifica a proteína ciclina, de localização intracelular, denominada Substrato 1 das enzimas CDK5 e ABL. Trata-se de uma proteína de ligação com a cinase dependente de ciclina, permitindo a fosforilação da ciclina pelas tirosinas cinases não receptoras, aumentando sua atividade. É o que ocorre com a fosforilação da enzima CDK5 pela enzima tirosina cinase não receptora ABL1 ativada, com consequente aumento da atividade da CDK5. Esse processo é fundamental para o desenvolvimento neuronal. Também atua no processo de morte celular induzida por p53/073. Portanto, este gene codifica uma proteína envolvida na regulação do ciclo celular por meio de interações com várias cinases dependentes de ciclina. Encontra-se expresso em todo o organismo, com ênfase nas mamas, cérebro e glândulas paratireoide e tireoide (ACADEMY, 2020).

As ciclinas formam um dos grupos mais importantes de proteínas reguladores do ciclo celular, ativando e desativando proteínas alvo intracelulares através da ativação da família enzimática cinases dependentes de ciclinas (CDKs). Esse objetivo é alcançado pela fosforilação das proteínas alvo intracelulares, tornando-as mais ou menos ativas, adequadas para a regulação de determinado período do ciclo celular.

As proteínas cinases dependentes de ciclina – CDKs são ativadas por dois eventos: 1. Ligação com a ciclina, que é uma molécula reguladora positiva; 2.

## Discussão

Fosforilação de um resíduo de treonina no segmento de ativação. CDKs diferentes atuam em fases específicas do ciclo celular.

As proteínas tirosina cinases não receptoras fazem parte do grupo das proteínas tirosinas cinases (PTKs), juntamente com as tirosinas cinases receptoras, tendo funções reguladoras e adaptadoras. Abelson tirosina cinase (ABL) faz parte do grupo das proteínas tirosinas cinases não receptoras (SILVA et al., 2009).

A apoptose é um complexo processo de morte celular envolvendo remoção de células lesadas e renovação tecidual. Portanto, morte e proliferação celular são processos conectados e balanceados, estando sob a ação de reguladores, entre os quais encontram-se os genes da família de fatores de transcrição, formada pelo p53, p73 e p63. Esses genes reguladores estão, portanto, envolvidos na resposta celular ao estresse e ao desenvolvimento, importantes como supressores tumorais. Atuam tanto na proliferação quanto na indução da parada do ciclo celular e de apoptose (MURRAY-ZMIJEWSKI; LANE; BOURDON, 2006).

**Hipótese de modelo biológico:** os indivíduos portadores dos genótipos rs11082304-GG e rs11082304-TG que vivenciaram a escala ACE negligência física possuem menor chance de tornarem-se fumantes em relação aos portadores do genótipo rs11082304-TT. Isso porque os polimorfismos em questão, ao atuarem no processo de fosforilação da transaminase GABA, principal enzima envolvida no metabolismo do neurotransmissor GABA, aumenta seus níveis. Sendo GABA um transmissor inibitório central no cérebro, ele inibe a atividade mesolímbica dopaminérgica, diminuindo a autoadministração de nicotina (MARKOU, 2008).

### **q) Polimorfismo rs8102683, gene CYP2A6**

Polimorfismo intrônico, coordenada cromossômica 19:40857860, genótipos CC/CT/TT, associado ao fenótipo comportamento de fumar. Os indivíduos portadores do genótipo heterozigoto CT e vítimas de abuso sexual apresentaram menor chance de ser fumante em relação ao genótipo CC (Tabela 8).

O gene CYP2A6 codifica a proteína intracelular Citocromo P450, família 2, subfamília A, polipeptídeo 6 (CYP2A6). Trata-se da enzima que converte nicotina

## Discussão

em cotinina, através do processo de oxidação que ocorre em microssomas hepáticos. É responsável por 70% do seu metabolismo por ser a principal nicotina C-oxidase (THORGEIRSSON et al., 2010).

**Hipótese de modelo biológico:** A variante rs8102683-CT, do gene CYP2A6, atua inibindo a ação enzimática do CYP2A6, acarretando metabolização menos eficiente da nicotina, sendo, por conseguinte, um fator de proteção ao fenótipo comportamento de fumar (THE HUMAN PROTEIN ATLAS, 2020q), uma vez que leva à redução da necessidade de autoadministração de nicotina.

### **r) Polimorfismo rs202664, gene TOB2:**

Variante intergênica, próxima ao gene TOB2, coordenada cromossômica 22:41417882, genótipos CC/TC/TT, associado ao fenótipo comportamento de fumar (ERZURUMLUOGLU et al., 2020). Observou-se que os portadores do genótipo TC vítimas de abuso sexual apresentaram menor chance de ser fumante em relação aos homozigotos TT (Tabela 8).

O gene TOB2 codifica o ARN que dará origem à proteína transdutora de ErbB2, que tem a função molecular de inibir a progressão do ciclo celular das fases G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> para S, sendo uma proteína antiproliferativa que atua na regulação da progressão do ciclo celular.

O processo de transdução refere-se à transdução de sinal, que converte um tipo de sinal ou estímulo em outro através de uma sequência ordenada de reações bioquímicas (cascata) desencadeadas por enzimas ativadas por mensageiros secundários (AMPc/ GMPc).

O ErbB2 é um gene que codifica a proteína receptor ErbB2 tirosina cinase, que é membro da família de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF) das tirosinas cinases receptoras. A amplificação e/ou superexpressão deste gene está associada a câncer, incluindo de mama e ovário (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2020b).

O ciclo celular em células eucarióticas é dividido em interfase e fase mitótica (M). A interfase se subdivide em: fase G<sub>1</sub>, que ocorre antes da síntese do ADN e é caracterizada pelo aumento de tamanho da célula em decorrência de intensa síntese de ARN e proteínas; fase S, quando ocorre a síntese do ADN no núcleo celular; e fase G<sub>2</sub>, quando a célula começa a reorganizar seu conteúdo

## Discussão

em preparação para fase mitótica (M). A fase dita G0 é caracterizada pela permanência indefinida da célula na interfase, geralmente ocorrendo em células especializadas como as neurais.

**Hipótese de modelo biológico:** A zona subgranular (ZSG) do giro dentado (GD) do hipocampo é reconhecida como local de neurogênese no cérebro adulto (ALVAREZ-BUYLLA; SERI; DOETSCH, 2002; BALU; LUCKI, 2009). O aprendizado de novas tarefas facilita esse processo.

Os estudos demonstram correlação entre maus tratos sofridos na infância com alterações plásticas no hipocampo, que incluem remodelação dendrítica em células hipocampais e inibição de neurogênese (JOCA; PADOVAN; GUIMARÃES, 2003) no giro dentado do hipocampo. Estas alterações são decorrentes do efeito tóxico do estresse (GOULD et al., 1999), com consequente atrofia hipocampal (LUPIEN et al., 1998).

O hipocampo é reconhecidamente um importante modulador de processos cognitivos de aprendizagem e memória, além de seu envolvimento na resposta ao estresse através do processamento das informações e da elaboração de respostas frente a situações ameaçadoras (GRAY, 1984), por meio da comunicação com a amígdala (MCGAUGH, 2000). A hiperatividade no circuito amígdala-hipocampal está associada à consolidação de memórias aversivas (SHUMAKE; EDWARDS; GONZALEZ-LIMA, 2002).

Estudos apontam que a neurotransmissão de serotonina está associada a processos de adaptação a eventos adversos (CHAOULOFF, 1999), desconectando as memórias aversivas previamente aprendidas das consequências comportamentais (CHAOULOFF, 1999), como depressão, sendo o hipocampo o local dessa interação (VERTES; FORTIN; CRANE, 1999; VAN RIEL et al., 2003). Estudos sugerem que projeções serotoninérgicas que se originam no núcleo mediano da rafe, localizado no tronco cerebral, em direção ao hipocampo, seriam as responsáveis por essa reinterpretação das memórias aversivas, gerando adaptação ao estresse repetido.

**No modelo biológico proposto** ocorre, nos portadores do polimorfismo rs202664-CT que vivenciaram a experiência de abuso sexual, ativação da proteína transdutora de ErbB2, cuja ação antiproliferativa celular acarreta exacerbação na redução do tamanho do hipocampo, gerada pelo estresse



## Discussão

crônico, com manutenção da ação da serotonina proveniente do núcleo mediano da rafe, cujo efeito antagoniza o da hiperatividade do circuito amígdala-hipocampo, minimizando as consequências comportamentais do trauma, como a depressão, com redução do risco quanto ao comportamento de fumar.

Através dos modelos biológicos propostos observa-se a possibilidade concreta de interação entre os polimorfismos e as exposições a traumas na infância, tanto no sentido de o polimorfismo modular o efeito da exposição aos traumas na infância, como visto na interação protetiva entre o polimorfismo rs1937455 e o gene PDE4B, quanto no sentido oposto, ou seja, dessas exposições modularem o efeito do polimorfismo, como visto na interação do polimorfismo rs3857914, gene RUNX1T. Dentre essas possibilidades de interação, observou-se proteção ao tabagismo em indivíduos que experimentaram negligência física e abuso físico paterno, porém risco de tabagismo nos que conviveram com mãe usuária de SPA, tendo sido proposta a interpretação da predisposição do indivíduo em seguir o modelo comportamental materno como fator de risco.

Embora o presente estudo tenha tido o cuidado de contornar os vieses, torna-se necessário ressaltar os seguintes aspectos, os quais devem ser observados na interpretação dos resultados:

- a) Amostra por conveniência com estratificação não proporcional entre alunos (5,2% do total de alunos) e funcionários (16,2% do total). Porém, houve representatividade de funcionários e alunos de todos os setores e cursos da universidade;
- b) Pelo fato de ser um estudo com coleta de dados em um único encontro, isto é, sem vínculo prévio entre os entrevistadores e os participantes, e pelo fato dos dados não terem sido coletados em ambiente reservado, pode ter ocorrido omissão de fatos em relação à abordagem de questões como a que envolve o abuso sexual. Porém, tais fatos não parecem ter influenciado nos resultados, tendo em vista que estudo em população brasileira observou abuso sexual em 1,4% da população (SOARES et al., 2016), sendo que na população do presente estudo a prevalência observada foi de 18% entre os fumantes e de 11,5% entre os nunca fumantes, com OR=1,74; (IC 95%)=1,23-2,46; p=0,002.

*Discussão*

- c) Uma consideração estatística a ser feita foi o fato de se optar por não realizar a Correção de Bonferroni (correção para múltiplos testes) na análise dos polimorfismos selecionados por revisão de literatura, tendo em vista os seguintes aspectos: 1) a Correção de Bonferroni se faz necessária quando associação com milhares de polimorfismos são avaliados. Isso porque, se o nível de significância permanecer no valor convencional de  $p < 0,05$ , haverá como resultado centenas de SNPs associados ao fenótipo estudado, sendo quase todos falso-positivos e dependentes do acaso. Ao se aplicar a Correção de Bonferroni, onde 0,05 é dividido pelo número de testes realizados, até o limite de  $0,05/106$ , haverá identificação das associações que não ocorreram ao acaso; 2) os polimorfismos participantes da análise univariada e multivariada foram selecionados a partir de revisão de literatura, sendo todos associados ao fenótipo tabagismo e, portanto, já submetidos previamente a análise de múltiplos testes por ocasião de sua identificação em associação ao tabagismo, observando-se valor de  $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ; 3) optou-se por investigar todas as possibilidades de associação aplicando-se três modelos genéticos de associação, e o emprego de múltiplos testes poderia excluir resultados biologicamente significativos; 4) porém, há que se ressaltar que os resultados obtidos no presente estudo quanto à análise multivariada devem ser vistos com cautela, necessitando confirmação a partir de estudos posteriores;
- d) Embora este estudo tenha trazido novas informações a respeito da associação de polimorfismos ao tabagismo pela abordagem do método GWAS, deve-se ter em mente que se trata de um fenótipo complexo, dependente tanto de exposições internas, como genética e metabolismo, como de interação com exposições externas, como ambiente familiar. Assim, os resultados de associação do genoma necessitarão de confirmações através de estudos de replicação;
- e) Na análise de interação foram levantadas hipóteses biológicas independentemente da localização do polimorfismo no gene. Tal escolha deveu-se à importância dos mecanismos regulatórios determinantes da expressão gênica e, por vezes, localizados à distância

*Discussão*

deste. Ressalte-se que as interações observadas entre os polimorfismos e as experiências adversas na infância necessitam ser reproduzidas em dois ou mais estudos, além de associadas a modelos biológicos plausíveis, para que possam ser aceitas;

- f) O tamanho da amostra pode ter sido o responsável pela identificação de polimorfismos apenas sugestivos de associação ao tabagismo pelo método GWAS, com valor de  $p$  entre  $5 \times 10^{-5}$  e  $5 \times 10^{-8}$ .

O comportamento de fumar representa um fenótipo complexo, estando associado a determinantes socioculturais e familiares, bem como a determinantes genéticos. O tabagismo tem ceifado milhares de vidas e consumido bilhões de dólares em todo o mundo. Ao se debruçar sobre os danos que esse comportamento causa à saúde humana, é possível identificar as inúmeras patologias dele decorrentes. É patente e incontestável a responsabilidade dos serviços de saúde, através de suas várias instâncias, de oferecerem a devida assistência a esses pacientes. No entanto, é crucial olhar além, buscando respostas que permitam compreender a razão pela qual as pessoas fumam, tendo em vista não ser possível resolver um problema de forma eficaz se sua causa não for suficientemente compreendida. À medida que esse processo de conhecimento for se tornando mais claro e completo, medidas mais eficazes poderão ser tomadas para sua resolução. Dessa maneira, o foco da ação não estará apenas na resolução dos problemas ocasionados pelo comportamento de fumar, mas também, e sobretudo, na sua prevenção.

# CONCLUSÕES

## 5 CONCLUSÕES

Os resultados do estudo realizado revelaram associação significativamente mais relevante de experiências adversas na infância ao grupo tabagistas; associação de polimorfismos ao tabagismo e interação de polimorfismos com experiências adversas na infância associados ao tabagismo:

- a) A análise de associação pelo método GWAS sugere associação do tabagismo com os seguintes polimorfismos, com valores de  $p=5 \times 10^{-7}$  (Quadro 4): rs1403454; rs12680491; rs138826204; rs138444739; rs261871; rs10129927 e rs113043828;
- b) A análise multivariada mostrou associação do tabagismo com as seguintes variáveis: ter religião como fator de proteção; ser aluno universitário como fator de risco; possuir relacionamento disfuncional com o pai como fator de risco; possuir relacionamento disfuncional com a mãe como fator de risco; ser portador do genótipo rs2947411-GA e presença do alelo A como fator de proteção; ser portador do genótipo rs35438712-TT como fator de proteção; ser portador do genótipo rs4532-CC como fator de risco;
- c) A análise de interação entre 18 polimorfismos e variáveis ACE em associação ao tabagismo (Tabela 8):
  - rs1937455-GA, rs6883351-CC, rs4532-CT, rs2645339-AG, rs3857914-CT, rs6484320-AA e rs6484320-AT e convivência com mães usuárias de SPA;
  - rs1514175-GA, rs4532-CT, rs10807839-AA, rs8102683-CT e rs202664-TC e ser vítima de abuso sexual;
  - rs12616219-AC, rs35438712-CC e rs215605-TG e vivência com disfunção no relacionamento com o pai;
  - rs6724928-CC, rs4423615-AG, rs2645339-AG e rs3857914-CT e vivência com negligência física;
  - rs6724928-CC, rs35438712-CC, rs3857914-CT, rs11082304-GG e rs11082304-TG e vivência com abuso físico paterno;

## *Conclusões*

-rs4423615-AA e rs4423615-AG e vivência com disfunção no relacionamento com a mãe;

-rs2645339-AA, rs1451240-GA e rs6474412-TC e vivência com pai usuário de SPA.

Conclui-se que a presente pesquisa confirma a multifatorialidade do tabagismo, o qual é um fenótipo complexo tanto por fatores independentes quanto por fatores inter-relacionados. A identificação destes fatores é um passo adiante na compreensão da gênese deste fenótipo. Enquanto não for possível intervir na variabilidade genética, muito pode se contribuir para que as famílias venham a ter uma estrutura social, econômica e cultural melhor, através de serviços adequados de atenção à saúde, à educação e ao apoio às manifestações culturais, bem como a criação de políticas econômicas que possam garantir emprego e renda adequados, suporte comunitário para pais que trabalham, disponibilização de ajuda precoce para pais e educadores que lutam para lidar com crianças pequenas com dificuldades comportamentais, facilitando ao acesso e serviços de saúde mental para crianças e suas famílias sempre que necessário.

# REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

ABDELLAH, Z. et al. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. **Nature**, v. 431, n. 7011, p. 931–945, out. 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nature03001>>.

ACADEMY, K. **Reguladores do ciclo celular**. Disponível em: <<https://pt.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/stem-cells-and-cancer/a/cell-cycle-regulators>>. Acesso em: 18 out. 2020.

ALVAREZ-BUYLLA, A.; SERI, B.; DOETSCH, F. Identification of neural stem cells in the adult vertebrate brain. **Brain Research Bulletin**, v. 57, n. 6, p. 751–758, abr. 2002. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923001007705>>.

ANDA, R. F. et al. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. **Journal of the American Medical Association**, v. 282, n. 17, p. 1652–1658, 3 nov. 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10553792/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

ANDRADE, A. P. A. de et al. Prevalência e características do tabagismo em jovens da Universidade de Brasília. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 1, p. 23–28, fev. 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132006000100007&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006000100007&lng=pt&tlng=pt)>.

ANTHONY, J. C.; WARNER, L. A.; KESSLER, R. C. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 2, n. 3, p. 244–268, 1994. Disponível em: <<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/1064-1297.2.3.244>>.

ARNSTEN, A. F. T.; WANG, M. J.; PASPALAS, C. D. Neuromodulation of Thought: Flexibilities and Vulnerabilities in Prefrontal Cortical Network Synapses. **Neuron**, v. 76, n. 1, p. 223–239, out. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627312008045>>.

ASTIGARRAGA, S. et al. Drosophila Sidekick is required in developing photoreceptors to enable visual motion detection. **Development**, v. 145, n. 3, p. dev158246, 1 fev. 2018. Disponível em: <<http://dev.biologists.org/lookup/doi/10.1242/dev.158246>>.

BAEK, D. et al. The impact of microRNAs on protein output. **Nature**, v. 455, n. 7209, p. 64–71, 4 set. 2008. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature07242>>. Acesso em: 17 out. 2020.

BALAKIREV, E. S.; AYALA, F. J. Pseudogenes: Are They “Junk” or Functional DNA? **Annual Review of Genetics**, v. 37, n. 1, p. 123–151, dez. 2003. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.genet.37.040103.103949>>.

BALU, D. T.; LUCKI, I. Adult hippocampal neurogenesis: Regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 3, p. 232–252, mar. 2009. Disponível em:



## Referências

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763408001383>>.

BARBUJANI, G. et al. An apportionment of human DNA diversity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 9, p. 4516–4519, 29 abr. 1997. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.94.9.4516>>.

BARLOW, J. Child maltreatment during infancy: atypical parent–infant relationships. **Paediatrics and Child Health**, v. 22, n. 11, p. 465–469, nov. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751722212001163>>.

BENOWITZ, N. L. **Nicotine addiction** *New England Journal of Medicine* Massachusetts Medical Society, , 17 jun. 2010. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554984/>>. Acesso em: 16 out. 2020.

BENSON, P. L.; DONAHUE, M. J.; ERICKSON, J. A. Adolescence and religion: A review of the literature from 1970 to 1986. In: **Research in the social scientific study of religion: A research annual, Vol. 1**. [s.l.: s.n.]p. 153–181.

BERGEN, A. W. et al. Dopamine genes and nicotine dependence in treatment-seeking and community smokers. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 10, p. 2252–2264, 3 set. 2009. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/npp200952>>.

BERRETTINI, W. et al.  $\alpha$ -5/ $\alpha$ -3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. **Molecular Psychiatry**, v. 13, n. 4, p. 368–373, 29 abr. 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/4002154>>.

BERRIDGE, K. C. Motivation concepts in behavioral neuroscience. **Physiology and Behavior**, v. 81, n. 2, p. 179–209, 2004.

BIEDERER, T. Bioinformatic characterization of the SynCAM family of immunoglobulin-like domain-containing adhesion molecules. **Genomics**, v. 87, n. 1, p. 139–50, jan. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311015>>.

BIERUT, L. J. et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. 1, p. 24–35, 1 jan. 2007. Disponível em: <<http://academic.oup.com/hmg/article/16/1/24/2355992/Novel-genes-identified-in-a-highdensity-genome>>.

BIERUT, L. J. Genetic Vulnerability and Susceptibility to Substance Dependence. **Neuron**, v. 69, n. 4, p. 618–627, fev. 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627311001139>>.

BIRNEY, E. et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. **Nature**, v. 447, n. 7146, p. 799–816, 14 jun. 2007. Disponível em: <<http://genome.ucsc.edu/ENCODE/>>. Acesso em: 18 out. 2020.

BITTENCOURT, A. L. P.; FRANÇA, L. G.; GOLDIM, J. R. Adolescência vulnerável: fatores biopsicossociais relacionados ao uso de drogas. **Revista Bioética**, v. 23, n. 2, p. 311–319, ago. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-80422015000200311&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422015000200311&lng=pt&tlng=pt)>.

## Referências

- BOBB, A. J. et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 134B, n. 1, p. 67–72, 5 abr. 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.30142>>.
- BOULLIER, M.; BLAIR, M. **Adverse childhood experiences** *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)* Churchill Livingstone, , 1 mar. 2018. .
- BRASIL. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE**, p. 128, 2008.
- BRAZEL, D. M. et al. Exome Chip Meta-analysis Fine Maps Causal Variants and Elucidates the Genetic Architecture of Rare Coding Variants in Smoking and Alcohol Use. **Biological Psychiatry**, v. 85, n. 11, p. 946–955, jun. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322318320560>>.
- BRITO, I. et al. Factors Associated With Alcohol Consumption in Adolescence, By Gender. **Psicologia, Saúde & Doença**, v. 16, n. 3, p. 392–410, 30 nov. 2015. Disponível em: <[http://sp-ps.pt/downloads/download\\_jornal/407](http://sp-ps.pt/downloads/download_jornal/407)>.
- BRUSCHINI, C. **Uma abordagem sociológica de família** *Revista Brasileira de Estudos de População*, 1989. . Disponível em: <<https://www.rebep.org.br/revista/article/view/562>>. Acesso em: 17 out. 2020.
- BUSH, W. S.; MOORE, J. H. Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. **PLoS Computational Biology**, v. 8, n. 12, p. e1002822, 27 dez. 2012. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1002822>>.
- CALLEGARO BORSA, J.; TIELLET NUNES, M. L. Aspectos psicossociais da parentalidade: O papel de homens e mulheres na família nuclear. **Psicologia Argumento**, v. 29, n. 64, 2017.
- CAPORASO, N. et al. Genome-wide and candidate gene association study of cigarette smoking behaviors. **PloS one**, v. 4, n. 2, p. e4653, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247474>>.
- CARLINI, E. A. **II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo Envolvendo as 108 Maiores Cidades do País**. [s.l.: s.n.]
- CARMELLI, D. et al. Genetic Influence on Smoking — A Study of Male Twins. **New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 12, p. 829–833, 17 set. 1992. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199209173271201>>.
- CARTER, E. A.; MCGOLDRICK, M. **As mudanças no ciclo da vida familiar: uma estrutura para a terapia familiar**. 2. ed. Porto Alegre: Artes médicas, 1995.
- CHAOULOFF, F. Serotonin and Stress. **Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 2, p. 28S–32S, ago. 1999. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1395332>>. Acesso em: 18 out. 2020.
- CHATKIN, J. M. et al. Abstinence rates and predictors of outcome for smoking cessation: do Brazilian smokers need special strategies? **Addiction**, v. 99, n. 6, p. 778–784, jun. 2004. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1360-0443.2004.00755.x>>.

## Referências

CHEN, L.-S. et al. Smoking and Genetic Risk Variation Across Populations of European, Asian, and African American Ancestry-A Meta-Analysis of Chromosome 15q25. **Genetic Epidemiology**, v. 36, n. 4, p. 340–351, maio 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/gepi.21627>>.

CHEN, X. et al. Variants in nicotinic acetylcholine receptors  $\alpha 5$  and  $\alpha 3$  increase risks to nicotine dependence. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 150B, n. 7, p. 926–933, 5 out. 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.30919>>.

CLARK, S. L. et al. Deep Sequencing of Three Loci Implicated in Large-Scale Genome-Wide Association Study Smoking Meta-Analyses. **Nicotine and Tobacco Research**, v. 18, n. 5, p. 626–631, maio 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ntr/article-lookup/doi/10.1093/ntr/ntv166>>.

COMINGS, D. E. et al. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. **Molecular Psychiatry**, v. 2, n. 1, p. 44–56, 18 jan. 1997. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/4000207>>.

COX, M. M.; DOUDNA, J. A.; O'DONNELL, M. **Biologia Molecular: Princípios e Técnicas**. [s.l.: s.n.]

CRAIG VENTER, J. et al. The sequence of the human genome. **Science**, v. 291, n. 5507, p. 1304–1351, 16 fev. 2001. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1058040>>.

DATAWRAPPER. **Henningfield Ratings**. Disponível em: <<https://datawrapper.dwcdn.net/7rZSI/1/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

DAVIDSON, M. Uncommon Sense: the Life and Thought of Ludwig Von Bertalanffy (1901-1972), Father of General Systems Theory. **Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences**, v. 42, p. 1056–1057, 1983. Disponível em: <<https://www.amazon.com/Uncommon-Sense-Thought-Bertalanffy-1901-1972/dp/087477165X>>. Acesso em: 17 out. 2020.

DAW, J. et al. Genetic Sensitivity to Peer Behaviors: 5HTTLPR, Smoking, and Alcohol Consumption. **Journal of Health and Social Behavior**, v. 54, n. 1, p. 92–108, 4 mar. 2013. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022146512468591>>.

DE AZEVEDO, L. L.; KÜMMERLE, A. E. Inibidores da PDE4: Da descoberta e fracasso anunciado ao seu ressurgimento. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 2, p. 465–494, 2015.

DEL SIGNORE, S. J.; CILLA, R.; HATINI, V. The WAVE Regulatory Complex and Branched F-Actin Counterbalance Contractile Force to Control Cell Shape and Packing in the Drosophila Eye. **Developmental Cell**, v. 44, n. 4, p. 471- 483.e4, fev. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1534580717310420>>.

DEL ZOMPO, M. et al. Haplotype association study between DRD1 gene and bipolar type I affective disorder in two samples from Canada and Sardinia. **American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 144, n. 2, p. 237–241, 2007.

DEVLIN, B.; RISCH, N. A comparison of linkage disequilibrium measures for fine-scale mapping. **Genomics**, v. 29, n. 2, p. 311–322, set. 1995. Disponível em:

## Referências

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754385790039>>.

DEVLIN, B.; ROEDER, K. Genomic control for association studies. **Biometrics**, v. 55, n. 4, p. 997–1004, dez. 1999. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.0006-341X.1999.00997.x>>.

DICK, D. M. et al. Using dimensional models of externalizing psychopathology to aid in gene identification. **Archives of General Psychiatry**, v. 65, n. 3, p. 310–318, 2008.

DO CARMO, J. T.; PUEYO, A. A. 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. 59, n. 1–2, p. 73–80, 2002.

DO, E.; MAES, H. Narrative review of genes, environment, and cigarettes. **Annals of Medicine**, v. 48, n. 5, p. 337–351, 3 jul. 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2016.1177196>>.

DOGAR, O. et al. Smoking cessation and respiratory disease in low-income and middle-income countries. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 5, p. e23–e24, jul. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429210/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

DOLL, R. et al. Mortality in relation to smoking: 50 Years' observations on male British doctors. **British Medical Journal**, v. 328, n. 7455, p. 1519–1528, 26 jun. 2004. Disponível em: <<http://www.bmj.com/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

DOS SANTOS, V. A. et al. Glutamate and synaptic plasticity systems and smoking behavior: Results from a genetic association study. **PLoS ONE**, v. 7, n. 6, p. e38666, 18 jun. 2012. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0038666>>.

DRIESSEN, M. et al. Magnetic Resonance Imaging Volumes of the Hippocampus and the Amygdala in Women With Borderline Personality Disorder and Early Traumatization. **Archives of General Psychiatry**, v. 57, n. 12, p. 1115, 1 dez. 2000. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.57.12.1115>>.

DROPE, J.; SCHLUGER, N. W. **the Companion Volume To the TobaccoAtlas.Org Website-Newly Revised, Expanded and Updated Sixth Edition**. [s.l: s.n.]

DYNAN, W. S.; TJIAN, R. Isolation of transcription factors that discriminate between different promoters recognized by RNA polymerase II. **Cell**, v. 32, n. 3, p. 669–680, mar. 1983. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092867483900533>>.

EDLUND, C. K. **Development of an Enhanced Microarray Analysis Environment**. 2006. CHALMERS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY, 2006.

EL-HANI, C. N.; NARDI, R. Controvérsias sobre o conceito de gene e suas implicações para o ensino de genética. In: **Atas do V Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências (Enpec)**. Bauru: Abrapec. [s.l: s.n.].p. 178–190.

EL-HANI, C. N.; QUEIROZ, J.; EMMECHE, C. A semiotic analysis of the genetic information system. **Semiotica**, v. 160, n. 160, p. 1–68, 1 jun. 2006. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/view/journals/semi/2006/160/article-p1.xml>>. Acesso em: 17 out. 2020.

## Referências

ENSEMBL GENOME BROWSER. **rs2947411 (SNP) - Homo sapiens**. Disponível em: <[http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=2:613668-614668;v=rs2947411;vdb=variation;vf=55464348](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=2:613668-614668;v=rs2947411;vdb=variation;vf=55464348)>. Acesso em: 18 out. 2020.

ERZURUMLUOGLU, A. M. et al. Meta-analysis of up to 622,409 individuals identifies 40 novel smoking behaviour associated genetic loci. **Molecular Psychiatry**, v. 25, n. 10, p. 2392–2409, 7 out. 2020. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41380-018-0313-0>>.

ESPERIDIÃO-ANTONIO, V. et al. Neurobiologia das emoções. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 35, n. 2, p. 55–65, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-608320080002000003&lng=pt&nrm=iso&tling=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-608320080002000003&lng=pt&nrm=iso&tling=en)>.

ESTEVINHO, M. F.; FORTUNATO, J. S. DOPAMINA E RECEPTORES. **Revista Portuguesa de Psicossomática**, v. 5, n. 1, p. 21–31, 2003. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/237032167\\_Dopamina\\_E\\_Receptores](https://www.researchgate.net/publication/237032167_Dopamina_E_Receptores)>. Acesso em: 18 out. 2020.

EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE. **QuickGO::Term GO:0042711**. Disponível em: <<https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/term/GO:0042711>>. Acesso em: 18 out. 2020a.

EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE. **QuickGO::Term GO:0007613**. Disponível em: <<https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/term/GO:0007613>>. Acesso em: 18 out. 2020b.

EVENSON, D. P.; LARSON, K. L.; JOST, L. K. Sperm chromatin structure assay: Its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. **Journal of Andrology**, v. 23, n. 1, p. 25–43, 2 jan. 2002. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/j.1939-4640.2002.tb02599.x>>.

FAGERBERG, L. et al. Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 13, n. 2, p. 397–406, fev. 2014. Disponível em: <<http://www.mcponline.org/lookup/doi/10.1074/mcp.M113.035600>>.

FAGERSTROM, K.-O.; SCHNEIDER, N. G. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 12, n. 2, p. 159–182, abr. 1989. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF00846549>>.

FEATHERSTONE, D. E. Intercellular Glutamate Signaling in the Nervous System and Beyond. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 4–12, 20 jan. 2010. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cn900006n>>.

FELITTI, V. J. et al. Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 14, n. 4, p. 245–258, maio 1998. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379798000178>>.

FIGLIE, N. B. Abuso de Álcool e Outras Drogas. In: **Aconselhamento em Dependência Química**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 556.

FLEISS, J. L.; LEVIN, B.; PAIK, M. C. **Statistical Methods for Rates and Proportions**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2003.

## Referências

FRANKE, H. Toxic Stress: Effects, Prevention and Treatment. **Children**, v. 1, n. 3, p. 390–402, 3 nov. 2014. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2227-9067/1/3/390>>.

FREI, J. A. et al. The SynCAM synaptic cell adhesion molecules are involved in sensory axon pathfinding by regulating axon-axon contacts. **Journal of Cell Science**, v. 127, n. 24, p. 5288–5302, 15 dez. 2014. Disponível em: <<http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.157032>>.

FREIMER, N. B.; SABATTI, C. Guidelines for association studies in Human Molecular Genetics. **Human Molecular Genetics**, v. 14, n. 17, p. 2481–2483, 2005.

FURBERG, H. et al. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. **Nature Genetics**, v. 42, n. 5, p. 441–447, 25 maio 2010. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ng.571>>.

GELERENTER, J. et al. Genomewide Linkage Scan for Nicotine Dependence: Identification of a Chromosome 5 Risk Locus. **Biological Psychiatry**, v. 61, n. 1, p. 119–126, jan. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322306010638>>.

GERICKE, N. M.; HAGBERG, M. Definition of historical models of gene function and their relation to students' understanding of genetics. **Science and Education**, v. 16, n. 7–8, p. 849–881, 5 ago. 2007. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11191-006-9064-4>>. Acesso em: 17 out. 2020.

GERSTEIN, M. B. et al. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. **Genome Research**, v. 17, n. 6, p. 669–681, 1 jun. 2007. Disponível em: <<http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.6339607>>.

GERZANICH, V. et al. alpha 5 Subunit alters desensitization, pharmacology, Ca<sup>++</sup> permeability and Ca<sup>++</sup> modulation of human neuronal alpha 3 nicotinic receptors. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 286, n. 1, p. 311–20, jul. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655874>>.

GIOVINO, G. A. et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: An analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. **The Lancet**, v. 380, n. 9842, p. 668–679, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901888/>>. Acesso em: 16 out. 2020.

GONZÁLEZ, J. A. R. **Manual de Orientación y Terapia Familiar**. 3. ed. [s.l.] ACCI (Asociación Cultural y Científica Iberoamericana), 2014.

GOODCHILD, M.; NARGIS, N.; TURSAN D'ESPAIGNET, E. Global economic cost of smoking-attributable diseases. **Tobacco Control**, v. 27, n. 1, p. 58–64, 1 jan. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138063/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

GOODMAN, K. M. et al. Molecular basis of sidekick-mediated cell-cell adhesion and specificity. **eLife**, v. 5, 19 set. 2016. Disponível em: <<https://elifesciences.org/articles/19058>>.

GOULD, E. et al. Neurogenesis in adulthood: A possible role in learning. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 3, n. 5, p. 186–192, 1 maio 1999. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364661399013108>>.

## Referências

GOVIND, A. P.; VEZINA, P.; GREEN, W. N. Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: Underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. **Biochemical Pharmacology**, v. 78, n. 7, p. 756–765, out. 2009. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295209004778>>.

GRAY, J. A. *The Neuropsychology of Anxiety*. p. 52–71, 1984.

GREENLAND, S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. **American Journal of Public Health**, v. 79, n. 3, p. 340–349, mar. 1989. Disponível em: <<http://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.79.3.340>>.

GRINEVICH, V. P. et al. Heterologous Expression of Human  $\alpha 6\beta 4\beta 3\alpha 5$  Nicotinic Acetylcholine Receptors: Binding Properties Consistent with Their Natural Expression Require Quaternary Subunit Assembly Including the  $\alpha 5$  Subunit. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 312, n. 2, p. 619–626, fev. 2005. Disponível em: <<http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.104.075069>>.

GROSSMANN, K. et al. A wider view of attachment and exploration: The influence of mothers and fathers on the development of psychological security from infancy to young adulthood. In: **Handbook of attachment: Theory, research, and clinical applications (2nd ed.)**. [s.l: s.n.]p. 857–879.

GTEx PORTAL. **Single-Tissue eQTLs for chr12\_31285225\_T\_G\_b38**. Disponível em: <<https://www.gtexportal.org/home/snp/rs138444739>>. Acesso em: 18 out. 2020.

GUIMARÃES, L. F. et al. Famílias, adolescência e drogadição. In: OSÓRIO, L. C.; VALLE, M. E. P. (Ed.). **Manual de terapia familiar**. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 350–65.

GWAS CATALOG. **Gene: TMEM18**. Disponível em: <<https://www.ebi.ac.uk/gwas/genes/TMEM18>>. Acesso em: 18 out. 2020.

HALPERIN, A. C.; RIGOTTI, N. A. US Public Universities' Compliance With Recommended Tobacco-Control Policies. **Journal of American College Health**, v. 51, n. 5, p. 181–188, mar. 2003. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07448480309596349>>.

HANCOCK, D. B. et al. Human Genetics of Addiction: New Insights and Future Directions. **Current Psychiatry Reports**, v. 20, n. 2, p. 8, 5 fev. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11920-018-0873-3>>.

HAO, K. et al. Magnitude of Stratification in Human Populations and Impacts on Genome Wide Association Studies. **PLoS ONE**, v. 5, n. 1, p. e8695, 13 jan. 2010. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0008695>>.

HERRERA, B. M.; KEILDSON, S.; LINDGREN, C. M. Genetics and epigenetics of obesity. **Maturitas**, v. 69, n. 1, p. 41–49, maio 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037851221100079X>>.

HOLLANDER, J. A. et al. Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 49, p. 19480–5, 9 dez. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033203>>.

## Referências

HORVATH, I. et al. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. **Thorax**, v. 53, n. 10, p. 867–870, 1 out. 1998. Disponível em: <<https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.53.10.867>>.

HSU, P. C. et al. Effect of smoking on blood lead levels in workers and role of reactive oxygen species in lead-induced sperm chromatin DNA damage. **Fertility and Sterility**, v. 91, n. 4, p. 1096–1103, 2009.

HUANG, H. et al. Adverse childhood experiences and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 64, n. 11, p. 1408–1418, 1 nov. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26404480/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

HUANG, W. et al. Significant association of DRD1 with nicotine dependence. **Human Genetics**, v. 123, n. 2, p. 133–140, 19 mar. 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00439-007-0453-9>>.

HUANG, W. et al. Significant Association of ANKK1 and Detection of a Functional Polymorphism with Nicotine Dependence in an African-American Sample. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 319–330, 19 jan. 2009. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/npp200837>>.

HUGHES, K. et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Public Health**, v. 2, n. 8, p. e356–e366, 1 ago. 2017. Disponível em: <[www.thelancet.com/](http://www.thelancet.com/)>. Acesso em: 17 out. 2020.

HUGO GENE NOMENCLATURE COMMITTEE. **ATP5MGP4 gene symbol report**. Disponível em: <[https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc\\_id/38165](https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/38165)>. Acesso em: 18 out. 2020.

HUNT, T. K. A.; SLACK, K. S.; BERGER, L. M. Adverse childhood experiences and behavioral problems in middle childhood. **Child Abuse and Neglect**, v. 67, p. 391–402, 1 maio 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884508/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

HUNTER, D. J. Gene–environment interactions in human diseases. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 4, p. 287–298, abr. 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrg1578>>.

HUTTENLOCHER, P. R.; DABHOLKAR, A. S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 387, n. 2, p. 167–178, 20 out. 1997. Disponível em: <[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19971020\)387:2%3C167::AID-CNE1%3E3.0.CO;2-Z](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-9861(19971020)387:2%3C167::AID-CNE1%3E3.0.CO;2-Z)>.

IBRAHIM-VERBAAS, C. A. et al. GWAS for executive function and processing speed suggests involvement of the CADM2 gene. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 2, p. 189–197, 14 fev. 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/mp201537>>.

JOAQUIM, L. M.; EL-HANI, C. N. A genética em transformação: crise e revisão do conceito de gene. **Scientiae Studia**, v. 8, n. 1, p. 93–128, mar. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1678-31662010000100005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-31662010000100005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.



## Referências

- JOCA, S. R. L.; PADOVAN, C. M.; GUIMARÃES, F. S. Estresse, depressão e hipocampo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. suppl 2, p. 46–51, dez. 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462003000600011&lng=pt&tling=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000600011&lng=pt&tling=pt)>.
- JURVANSUU, J. et al. Transmembrane protein 18 enhances the tropism of neural stem cells for glioma cells. **Cancer research**, v. 68, n. 12, p. 4614–22, 15 jun. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559506>>.
- KAPRANOV, P. Large-Scale Transcriptional Activity in Chromosomes 21 and 22. **Science**, v. 296, n. 5569, p. 916–919, 3 maio 2002. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1068597>>.
- KELLEY, S. F. Child Maltratment in the Context of Substance Abuse. In: **The APSAC Handbook on Child Maltreatment**. 2. ed. California: Sage publications, 2002. p. 105–118.
- KERESTES, M.; YOUNISS, J.; METZ, E. Longitudinal patterns of religious perspective and civic integration. **Applied Developmental Science**, v. 8, n. 1, p. 39–46, 1 jan. 2004.
- KERKER, B. D. et al. Adverse Childhood Experiences and Mental Health, Chronic Medical Conditions, and Development in Young Children. **Academic Pediatrics**, v. 15, n. 5, p. 510–517, 1 set. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26183001/>>. Acesso em: 17 out. 2020.
- KIM, D.-J. et al. 5' UTR polymorphism of dopamine receptor D1 (DRD1) associated with severity and temperament of alcoholism. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 357, n. 4, p. 1135–1141, jun. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X07008066>>.
- KOENIG, H. G. et al. Does Religious Attendance Prolong Survival? A Six-Year Follow-Up Study of 3,968 Older Adults. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 54, n. 7, p. M370–M376, 1 jul. 1999. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/54.7.M370>>.
- KOMAROVA, A. V.; BROCARD, M.; KEAN, K. M. The Case for mRNA 5' and 3' End Cross Talk During Translation in a Eukaryotic Cell. **Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology**, v. 81, p. 331–367, 2006.
- KONG, X. et al. Genome-wide Association Study Identifies BICD1 as a Susceptibility Gene for Emphysema. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 1, p. 43–49, jan. 2011. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201004-0541OC>>.
- KORNBERG, R. D. Chromatin Structure: A Repeating Unit of Histones and DNA. **Science**, v. 184, n. 4139, p. 868–871, 24 maio 1974. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.184.4139.868>>.
- KORTMANN, G. L. et al. Pharmacogenetics of smoking cessation therapy. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 9999B, p. n/a-n/a, 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.30978>>.

## Referências

KOSFELD, M. et al. Oxytocin increases trust in humans. **Nature**, v. 435, n. 7042, p. 673–676, jun. 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nature03701>>.

KRUEGER, R. F. et al. Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior and personality: Modeling the externalizing spectrum. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 111, n. 3, p. 411–424, 2002.

KÜHN, S.; GALLINAT, J. The neural correlates of subjective pleasantness. **NeuroImage**, v. 61, n. 1, p. 289–294, maio 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811912002431>>.

KUMOSANI, T. A. et al. The influence of smoking on semen quality, seminal microelements and Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity among infertile and fertile men. **Clinical Biochemistry**, v. 41, n. 14–15, p. 1199–1203, out. 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912008002671>>.

KUPPER, L. L.; HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. Applied Logistic Regression. **Journal of the American Statistical Association**, v. 85, n. 411, p. 901, 1990. Disponível em: <<https://www.amazon.com.br/Applied-Logistic-Regression-David-Hosmer/dp/0471356328>>. Acesso em: 18 out. 2020.

KURYATOV, A. et al. Human  $\alpha 6$  AChR subtypes: subunit composition, assembly, and pharmacological responses. **Neuropharmacology**, v. 39, n. 13, p. 2570–2590, dez. 2000. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390800001441>>.

LANDER, E. S. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. **Nature**, v. 409, n. 6822, p. 860–921, 15 fev. 2001. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/35057062>>.

LARANJEIRA, R. et al. **I levantamento nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira**. [s.l: s.n.]

LAUCHT, M. et al. Genetic variation in dopamine pathways differentially associated with smoking progression in adolescence. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 47, n. 6, p. 673–681, jun. 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856709624412>>.

LEDOUX, J. **The emotional brain, fear, and the amygdala**. **Cellular and Molecular Neurobiology**, out. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14514027/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

LETIZIA, A. et al. Sidekick Is a Key Component of Tricellular Adherens Junctions that Acts to Resolve Cell Rearrangements. **Developmental Cell**, v. 50, n. 3, p. 313–326.e5, ago. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1534580719305799>>.

LEWIS, A.; MILLER, J. H.; LEA, R. A. Monoamine oxidase and tobacco dependence. **NeuroToxicology**, v. 28, n. 1, p. 182–195, jan. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X06001185>>.

LEWIS, C. M.; KNIGHT, J. Introduction to Genetic Association Studies. **Cold Spring Harbor Protocols**, v. 2012, n. 3, p. pdb.top068163–pdb.top068163, 1 mar. 2012. Disponível em: <<http://www.cshprotocols.org/cgi/doi/10.1101/pdb.top068163>>.

## Referências

LIU, D. et al. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. **Nature Neuroscience**, v. 3, n. 8, p. 799–806, 2000.

LIU, M. et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. **Nature Genetics**, v. 51, n. 2, p. 237–244, 14 fev. 2019. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41588-018-0307-5>>.

LOMAN, M. M.; GUNNAR, M. R. **Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* NIH Public Access, , maio 2010. . Disponível em: <[pmc/articles/PMC2848877/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2848877/)>. Acesso em: 17 out. 2020.

LOUKOLA, A. et al. Genetics and smoking. **Current addiction reports**, v. 1, n. 1, p. 75–82, 1 mar. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778978>>.

LUPIEN, S. J. et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. **Nature Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 69–73, 1998.

MACCOBY, E. E. Socialization and Developmental Change. **Child Development**, v. 55, n. 2, p. 317, abr. 1984.

MAGARINOS, A. M.; VERDUGO, J. M. G.; MCEWEN, B. S. Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 25, p. 14002–14008, 9 dez. 1997. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.94.25.14002>>.

MAGRANE, M.; CONSORTIUM, U. UniProt Knowledgebase: a hub of integrated protein data. **Database**, v. 2011, p. bar009–bar009, 29 mar. 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/database/article-lookup/doi/10.1093/database/bar009>>.

MALCON, M. C. et al. Prevalência e fatores de risco para tabagismo em adolescentes na América do Sul: Uma revisão sistemática da literatura. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 13, n. 4, p. 222–228, 1 abr. 2003.

MARKOU, A. Neurobiology of nicotine dependence. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 363, n. 1507, p. 3159–3168, 12 out. 2008. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2008.0095>>.

MARKOU, A.; PATERSON, N. E. The nicotinic antagonist methyllycaconitine has differential effects on nicotine self-administration and nicotine withdrawal in the rat. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 3, n. 4, p. 361–373, 1 nov. 2001. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ntr/article-lookup/doi/10.1080/14622200110073380>>.

MASUGI, M. et al. Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 7 Ablation Causes Deficit in Fear Response and Conditioned Taste Aversion. **The Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 3, p. 955–963, 1 fev. 1999. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.19-03-00955.1999>>.

MAURICE, D. H. et al. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 13, n. 4, p. 290–314, 1 abr. 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrd4228>>.

## Referências

MAZIAK, W. et al. Consensus statement on assessment of waterpipe smoking in epidemiological studies. **Tobacco Control**, v. 26, n. 3, p. 338–343, 1 maio 2017. Disponível em: <<https://tobaccocontrol.bmj.com/lookup/doi/10.1136/tobaccocontrol-2016-052958>>. Acesso em: 18 out. 2020.

MCGAUGH, J. L. Memory--a Century of Consolidation. **Science**, v. 287, n. 5451, p. 248–251, 14 jan. 2000. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.287.5451.248>>.

MCGUE, M. et al. A Genome-Wide Association Study of Behavioral Disinhibition. **Behavior Genetics**, v. 43, n. 5, p. 363–373, 14 set. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10519-013-9606-x>>.

MELCHERT, T. P.; KALEMEERA, A. A Brief Version of the Family Background Questionnaire. **Measurement and Evaluation in Counseling and Development**, v. 41, n. 4, p. 210–222, 19 jan. 2009. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07481756.2009.11909830>>.

MELLO DO NASCIMENTO, A. **População e família brasileira: ontem e hoje \*Anais**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.abep.org.br/publicacoes/index.php/anais/article/view/1579>>. Acesso em: 17 out. 2020.

MERRIAM-WEBSTER. **Family | Definition of Family by Merriam-Webster**. Disponível em: <<https://www.merriam-webster.com/dictionary/family>>. Acesso em: 17 out. 2020.

METZLER, M. et al. Adverse childhood experiences and life opportunities: Shifting the narrative. **Children and Youth Services Review**, v. 72, p. 141–149, 1 jan. 2017.

MIKULINCER, M.; SHAVER, P. R. **Attachment in adulthood, Second Edition: Structure, dynamics, and change**. [s.l.: s.n.]

MILLER, O. J.; THERMAN, E. **Human Chromosomes**. New York, NY: Springer New York, 2001.

MINUCHIN, S. **Famílias, funcionamento e tratamento**. [s.l.: s.n.]

MINUCHIN, S.; FISHMAN, H. Modelos de família e intervenção terapêutica. [s.d.] Disponível em: <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-29072003000200004](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-29072003000200004)>. Acesso em: 17 out. 2020.

MINUCHIN, S.; FISHMAN, H. C. **Técnicas de Terapia Familiar**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1990.

MOREIRA, M. S. S. A dependência familiar. **Rev. SPAGESP**, p. 83–88, 2004. Disponível em: <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1677-29702004000100015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1677-29702004000100015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 17 out. 2020.

MORLEY, K. I. et al. A possible smoking susceptibility locus on chromosome 11p12: evidence from sex-limitation linkage analyses in a sample of Australian twin families. **Behavior genetics**, v. 36, n. 1, p. 87–99, jan. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365831>>.

MUNAFÒ, M. R. et al. CHRNA3 rs1051730 genotype and short-term smoking cessation.

## Referências

**Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco**, v. 13, n. 10, p. 982–8, out. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690317>>.

MUÑOZ, I. M. et al. Family with sequence similarity 60A (FAM60A) protein is a cell cycle-fluctuating regulator of the SIN3-HDAC1 histone deacetylase complex. **The Journal of biological chemistry**, v. 287, n. 39, p. 32346–53, 21 set. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3463326>>.

MURRAY-ZMIJEWSKI, F.; LANE, D. P.; BOURDON, J.-C. p53/p63/p73 isoforms: an orchestra of isoforms to harmonise cell differentiation and response to stress. **Cell Death & Differentiation**, v. 13, n. 6, p. 962–972, 7 jun. 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/4401914>>.

MYERS, M. G.; KELLY, J. F. **Cigarette smoking among adolescents with alcohol and other drug use problems** *Alcohol Research and Health* National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, , 2006. . Disponível em: <<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1631414/>?report=abstract>. Acesso em: 16 out. 2020.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **National Center for Biotechnology Information**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 18 out. 2020a.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **ERBB2 erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 [Homo sapiens (human)]**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2064>>. Acesso em: 18 out. 2020b.

NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION. **Cigarette smoking among adults - United States, 1999** *Journal of the American Medical Association*, 2001. . Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5745a2.htm>>. Acesso em: 17 out. 2020.

NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. p. 1–36, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054172/>>. Acesso em: 18 out. 2020.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **rs10129927 RefSNP Report - dbSNP**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs10129927>>. Acesso em: 18 out. 2020a.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **rs2947411 RefSNP Report - dbSNP**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2947411#publications>>. Acesso em: 18 out. 2020b.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **rs138826204 RefSNP Report - dbSNP**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs138826204#publications>>. Acesso em: 18 out. 2020c.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **rs1937455 RefSNP Report - dbSNP**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1937455>>. Acesso em: 18 out. 2020d.

NATIONAL SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD. Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain: Working Paper 3. **Working Papers**, p. 1–12,

## Referências

2014. Disponível em: <<http://www.developingchild.harvard.edu>>. Acesso em: 17 out. 2020.

NESSEIM, W. H. et al. Effect of nicotine on spermatogenesis in adult albino rats. **Andrologia**, v. 43, n. 6, p. 398–404, 2011.

NESTLER, E. J. Is there a common molecular pathway for addiction? **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 11, p. 1445–1449, 26 nov. 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nn1578>>.

NEWTON-CHEH, C. et al. Genome-wide association study of electrocardiographic and heart rate variability traits: the Framingham Heart Study. **BMC Medical Genetics**, v. 8, n. Suppl 1, p. S7, 2007. Disponível em: <<http://bmcmcdgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-8-S1-S7>>.

NICHOLS, M. P.; SCHWARTZ, R. C. **Terapia Familiar: conceitos e métodos**. [s.l.: s.n.]

NOLLER, H. F.; CHAIRES, J. B. Functional Modification of 16S Ribosomal RNA by Kethoxal. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 69, n. 11, p. 3115–3118, 1 nov. 1972. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.69.11.3115>>.

NOVAK, G. et al. Association of polymorphisms in the BDNF, DRD1 and DRD3 genes with tobacco smoking in schizophrenia. **Annals of Human Genetics**, v. 74, n. 4, p. 291–298, 25 abr. 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-1809.2010.00578.x>>.

NUNES, S. O. V. et al. A Dependência do Tabaco. In: **Tabagismo abordagem prevenção e tratamento**. [s.l.: s.n.]p. 41–54.

NURIUS, P. S. et al. Life course pathways of adverse childhood experiences toward adult psychological well-being: A stress process analysis. **Child Abuse and Neglect**, v. 45, p. 143–153, 1 jul. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846195/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

NUSSBAUM, R. L. et al. **Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 8th Edition**. [s.l.: s.n.]

OHMOTO, M.; HIRAKOSHI, M.; MITSUMOTO, Y. Effects of moderating factors including serotonin transporter polymorphisms on smoking behavior: a systematic review and meta-analysis update. **Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco**, v. 15, n. 2, p. 572–82, fev. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949575>>.

OMIM ENTRY. **613220 - TRANSMEMBRANE PROTEIN 18; TMEM18**. Disponível em: <<https://www.omim.org/entry/613220>>. Acesso em: 18 out. 2020a.

OMIM ENTRY. **126449 - DOPAMINE RECEPTOR D1; DRD1**. Disponível em: <<https://www.omim.org/entry/126449?search=rs4532&highlight=rs4532>>. Acesso em: 18 out. 2020b.

ORTH, A. P. da S. **A dependência química e o funcionamento familiar à luz do pensamento sistêmico**. 2011. Florianópolis, SC, 2011. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/101876>>. Acesso em: 18 out. 2020.

OSÓRIO, L. C. **Casais e Famílias: uma visão contemporânea**. [s.l.: s.n.]

## Referências

OYEYIPO, I. P.; MAARTENS, P. J.; DU PLESSIS, S. S. In vitro effects of nicotine on human spermatozoa. **Andrologia**, v. 46, n. 8, p. 887–892, 2014.

PALERMO, G. D. et al. Perspectives on the assessment of human sperm chromatin integrity. **Fertility and Sterility**, v. 102, n. 6, p. 1508–1517, 2014.

PANAGIOTOU, O. A. et al. Smoking Cessation Pharmacotherapy Based on Genetically-Informed Biomarkers: What is the Evidence? **Nicotine & Tobacco Research**, v. 21, n. 9, p. 1289–1293, 19 ago. 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ntr/article/21/9/1289/5301290>>.

PAPENBERG, G. et al. Dopamine Receptor Genes Modulate Associative Memory in Old Age. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 29, n. 2, p. 245–253, fev. 2017. Disponível em: <[https://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/jocn\\_a\\_01048](https://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/jocn_a_01048)>.

PASIAN, M. S. et al. Negligência infantil a partir do Child Neglect Index aplicado no Brasil. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 28, n. 1, p. 106–115, 2015.

PAYÀ, R. Terapia familiar. In: **Dependência química: Prevenção, tratamento e políticas públicas**. Porto Alegre: Artmed, 2011. p. 319–26.

PAZ, F. M.; COLOSSI, P. M. Aspectos da dinâmica da família com dependência química. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 18, n. 4, p. 551–558, dez. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-294X2013000400002&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-294X2013000400002&lng=pt&tlng=pt)>.

PEARSON, T. A.; MANOLIO, T. A. How to interpret a genome-wide association study. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 299, n. 11, p. 1335–1344, 2008.

PENSO, M. A. **Dinâmicas familiares e construções identitárias de adolescentes envolvidos em atos infracionais e com drogas**. 2003. Universidade de Brasília, 2003.

PENTON, R. E.; LESTER, R. A. J. Cellular events in nicotine addiction. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 20, n. 4, p. 418–431, jun. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560047/>>. Acesso em: 17 out. 2020.

PIMENTEL DA SILVA ORTH, A.; LEONTINA OJEDA OCAMPO MORÉ, C. **The functioning of families with psychoactive substances addicted members** *Psicologia Argumento*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://periodicos.pucpr.br/index.php/psicologiaargumento/article/view/19729>>. Acesso em: 17 out. 2020.

PINTO, M. et al. Carga do tabagismo no Brasil e benefício potencial do aumento de impostos sobre os cigarros para a economia e para a redução de mortes e adoecimento. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 8, 2019. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao>>. Acesso em: 17 out. 2020.

PINTO, M. T.; PICHON-RIVIERE, A.; BARDACH, A. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: Mortalidade, morbidade e custos. **Cadernos de Saude Publica**, v. 31, n. 6, p. 1–14, 1 jan. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00192013>>. Acesso em: 17 out. 2020.

## Referências

- PLANETA, C. D. S. et al. **Ontogênese, estresse e dependência de substâncias psicoativas** *Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, jul. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322007000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 17 out. 2020.
- PLANETA, C. S.; CRUZ, F. C. Neurophysiological basis of tobacco dependence. *Revista de Psiquiatria Clinica*, v. 32, n. 5, p. 251–258, out. 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832005000500002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000500002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>.
- POCOCK, S. J. et al. **Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods**. [s.l: s.n.]
- POLDERMAN, T. J. C. et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature Genetics*, v. 47, n. 7, p. 702–709, 18 jul. 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ng.3285>>.
- POMERLEAU, C. S. et al. Initial exposure to nicotine in college-age women smokers and never-smokers: A replication and extension. *Journal of Addictive Diseases*, v. 18, n. 3, p. 13–19, 3 set. 1999. Disponível em: <[http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J069v18n03\\_02](http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J069v18n03_02)>.
- POMERLEAU, O. F. Individual differences in sensitivity to nicotine: Implications for genetic research on nicotine dependence. *Behavior Genetics*, v. 25, n. 2, p. 161–177, mar. 1995. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF02196925>>. Acesso em: 18 out. 2020.
- POMERLEAU, O. F. et al. Validation of retrospective reports of early experiences with smoking. *Addictive Behaviors*, v. 30, n. 3, p. 607–611, 2005. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40249417%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.08.001>>.
- PORTAL GTEX. **Single-Tissue eQTLs for chr14\_20186176\_A\_G\_b38**. Disponível em: <<https://www.gtexportal.org/home/snp/rs10129927>>. Acesso em: 18 out. 2020.
- POTKIN, S. G. et al. D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Molecular Psychiatry*, v. 8, n. 1, p. 109–113, 2003.
- PRUITT, K. D. et al. The consensus coding sequence (CCDS) project: Identifying a common protein-coding gene set for the human and mouse genomes. *Genome Research*, v. 19, n. 7, p. 1316–1323, 1 jul. 2009. Disponível em: <<http://genome.cshlp.org/cgi/doi/10.1101/gr.080531.108>>.
- REGNERUS, MARK, CHRISTIAN SMITH, and M. F. Religion in the Lives of American Adolescents: A Review of the Literature. **A Research Report of the National Study of Youth & Religion. Number 3.**, p. 1–56, 2003. Disponível em: <[http://youthandreligion.nd.edu/assets/102506/religion\\_in\\_the\\_lives\\_of\\_american\\_adolescents\\_a\\_review\\_of\\_the\\_literature.pdf](http://youthandreligion.nd.edu/assets/102506/religion_in_the_lives_of_american_adolescents_a_review_of_the_literature.pdf)>.



## Referências

REGNERUS, M. D. Shaping schooling success: Religious socialization and educational outcomes in metropolitan public schools. **Journal for the Scientific Study of Religion**, v. 39, n. 3, p. 363–370, 2000.

REGNERUS, M. D. Linked lives, faith, and behavior: intergenerational religious influence on adolescent delinquency. **Journal For The Scientific Study of Religion**, v. 42, n. 2, p. 189–203, 2003. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=fgh&AN=MRB-FSD0328777&site=ehost-live&scope=site>>.

REITSMA, M. B. et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: A systematic analysis from the global burden of disease study 2015. **The Lancet**, v. 389, n. 10082, p. 1885–1906, 13 maio 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28390697/>>. Acesso em: 16 out. 2020.

RIBEIRO, F. M. L.; MINAYO, M. C. de S. O papel da religião na promoção da saúde, na prevenção da violência e na reabilitação de pessoas envolvidas com a criminalidade: revisão de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 6, p. 1773–1789, jun. 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232014000601773&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014000601773&lng=pt&tlng=pt)>.

RICE, J. P. et al. CHRN3 is more strongly associated with Fagerström Test for Cigarette Dependence-based nicotine dependence than cigarettes per day: phenotype definition changes genome-wide association studies results. **Addiction**, v. 107, n. 11, p. 2019–2028, nov. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1360-0443.2012.03922.x>>.

ROBBINS, T. W.; EVERITT, B. J. Drug addiction: bad habits add up. **Nature**, v. 398, n. 6728, p. 567–570, abr. 1999. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/19208>>.

RODRIGUES, F. Programa de neuroeducação para a felicidade: uma revisão teórica da neurobiologia da felicidade. **Neurociência & Educação Especial**, v. 1, p. 92–104, 2015.

ROSEMEYER, R. A review of the serotonin transporter and prenatal cortisol in the development of autism spectrum disorders. **Molecular Autism**, v. 4, n. 1, p. 37, 2013. Disponível em: <<http://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/2040-2392-4-37>>.

ROSE, J. E. et al. Kinetics of brain nicotine accumulation in dependent and nondependent smokers assessed with PET and cigarettes containing <sup>11</sup>C-nicotine. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 11, p. 5190–5195, 16 mar. 2010. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0909184107>>.

ROSSING, M. A. Genetic influences on smoking: candidate genes. **Environmental Health Perspectives**, v. 106, n. 5, p. 231–238, maio 1998. Disponível em: <<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.98106231>>.

SACCONI, S. F. et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. 1, p. 36–49, 1 jan. 2007. Disponível em: <<http://academic.oup.com/hmg/article/16/1/36/2355934/Cholinergic-nicotinic-receptor-genes-implicated-in>>.

## Referências

- SALANTI, G. et al. Hardy–Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. **European Journal of Human Genetics**, v. 13, n. 7, p. 840–848, 13 jul. 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/5201410>>.
- SANTOS, J. D. P. dos et al. Instrumentos para avaliação do tabagismo: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 12, p. 4707–4720, dez. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232011001300020&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011001300020&lng=pt&tlng=pt)>.
- SANTOS, U. de P. Cessação de tabagismo: desafios a serem enfrentados. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 5, p. 500–501, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302009000500002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000500002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.
- SANTOS, U. P. et al. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n. 5, p. 231–236, set. 2001. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-35862001000500001&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862001000500001&lng=pt&tlng=pt)>.
- SANTOS, V. Aspectos da indústria do tabagismo no Brasil. **JORNAL DE PNEUMOLOGIA**, v. 5, n. 4, p. 149–52, 1979.
- SCANNAPIECO, M.; CONNELL-CARRICK, K. **Understanding Child Maltreatment: An Ecological and Developmental Perspective**. [s.l.] Oxford University Press, 2005.
- SCHENKER, M.; MINAYO, M. C. de S. A importância da família no tratamento do uso abusivo de drogas: uma revisão da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 649–659, jun. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2004000300002&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2004000300002&lng=pt&tlng=pt)>. Acesso em: 16 out. 2020.
- SCHERRER, K.; JOST, J. The gene and the genon concept: a functional and information-theoretic analysis. **Molecular Systems Biology**, v. 3, n. 1, p. 87, 6 jan. 2007. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/msb4100123>>.
- SCHNEIDER, B. G. et al. Cytokine polymorphisms and gastric cancer risk: An evolving view. **Cancer Biology & Therapy**, v. 7, n. 2, p. 157–162, 4 fev. 2008. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cbt.7.2.5270>>.
- SCHOEN-FERREIRA, T. H.; AZNAR-FARIAS, M.; SILVARES, E. F. de M. Desenvolvimento da identidade em adolescentes estudantes do ensino médio. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 22, n. 3, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-79722009000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79722009000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.
- SCHUIT, E. et al. Pharmacotherapy for smoking cessation: effects by subgroup defined by genetically informed biomarkers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 7 set. 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011823.pub2>>.
- SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD, N. **Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.developingchild.harvard.edu>>. Acesso em: 17 out. 2020.

## Referências

SEADI, S. M. S.; OLIVEIRA, M. da S. A terapia multifamiliar no tratamento da dependência química: um estudo retrospectivo de seis anos. **Psicologia Clínica**, v. 21, n. 2, p. 363–378, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-56652009000200008&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-56652009000200008&lng=pt&tlng=pt)>.

SELBACH, M. et al. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. **Nature**, v. 455, n. 7209, p. 58–63, 4 set. 2008. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature07228>>. Acesso em: 17 out. 2020.

SHER, K. J.; BARTHOLOW, B. D.; WOOD, M. D. Personality and substance use disorders: A prospective study. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 68, n. 5, p. 818–829, 2000. Disponível em: <<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-006X.68.5.818>>.

SHERVA, R. et al. Association of a single nucleotide polymorphism in neuronal acetylcholine receptor subunit alpha 5 (CHRNA5) with smoking status and with “pleasurable buzz” during early experimentation with smoking. **Addiction (Abingdon, England)**, v. 103, n. 9, p. 1544–52, set. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783506>>.

SHUMAKE, J.; EDWARDS, E.; GONZALEZ-LIMA, F. Dissociation of septo-hippocampal metabolism in the congenitally helpless rat. **Neuroscience**, v. 114, n. 2, p. 373–377, out. 2002. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030645220200297X>>.

SILVA, L. S. DA. **Hormônios da glândula adrenal**.

SILVA, K. M. M.; SOUZA, D. P. O. de. Tabagismo: abuso físico parental e fatores associados entre pacientes dos ambulatórios do Hospital Universitário Júlio Muller, Cuiabá (MT), 2013. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 21, n. 4, p. 370–376, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-462X2013000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2013000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 16 out. 2020.

SILVA, B. V. et al. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Química Nova**, v. 32, n. 2, p. 453–462, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422009000200032&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000200032&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

SMITH, C. and R. F. Religion and the Life Attitudes and Self-Images of American Adolescents. **A Research Report of the National Study of Youth & Religion. Number 2.**, p. 1–42, 2002. Disponível em: <[http://youthandreligion.nd.edu/assets/102505/religion\\_and\\_the\\_life\\_attitudes\\_and\\_self\\_images\\_of\\_american\\_adolescents\\_.pdf](http://youthandreligion.nd.edu/assets/102505/religion_and_the_life_attitudes_and_self_images_of_american_adolescents_.pdf)>.

SOARES, A. L. G. et al. Adverse childhood experiences: Prevalence and related factors in adolescents of a Brazilian birth cohort. **Child Abuse & Neglect**, v. 51, p. 21–30, jan. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014521341500441X>>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Manual de Condutas e Práticas em Tabagismo. p. 492, 2012. Disponível em: <<http://www.grupogen.com.br/ch/prod/10957/0/manual-de-condutas-e-praticas-em-tabagismo.aspx>>.

## Referências

STANAWAY, J. D. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1923–1994, 10 nov. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496105/>>. Acesso em: 16 out. 2020.

STEVENS, V. L. et al. Nicotinic receptor gene variants influence susceptibility to heavy smoking. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 17, n. 12, p. 3517–25, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029397>>.

STROEH, E. **Estudo do Inibidor da 3-Hidróxi-3-Metilglutaril-Coenzima A Redutase (Atorvastatina) na Transmissão e Toxicidade Glutamatérgica**. 2008. Florianópolis, SC., 2008. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/132875>>. Acesso em: 18 out. 2020.

SUGNET, C. W. et al. Transcriptome and genome conservation of alternative splicing events in humans and mice. In: Pacific Symposium on Biocomputing. Pacific Symposium on Biocomputing, **Anais...WORLD SCIENTIFIC**, dez. 2004. Disponível em: <[http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9789812704856\\_0007](http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9789812704856_0007)>.

SZYMANSKI, H. Práticas educativas familiares: a família como foco de atenção psidoeducacional. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 21, n. 2, p. 5–16, ago. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-166X2004000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-166X2004000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 17 out. 2020.

TABANGIN, M. E.; WOO, J. G.; MARTIN, L. J. The effect of minor allele frequency on the likelihood of obtaining false positives. **BMC Proceedings**, v. 3, n. S7, p. 41, 15 dez. 2009. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1753-6561/3/S7/S41>>. Acesso em: 17 out. 2020.

TANG, H. et al. Architecture of cell–cell adhesion mediated by sidekicks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 37, p. 9246–9251, 11 set. 2018. Disponível em: <<http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1801810115>>.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **RUNX1T1 protein expression summary**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000079102-RUNX1T1>>. Acesso em: 18 out. 2020.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **SLC6A4 protein expression summary**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000108576-SLC6A4>>. Acesso em: 17 out. 2020a.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **DCLK2 protein expression summary**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000170390-DCLK2>>. Acesso em: 18 out. 2020b.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **DCLK2 protein in Tissues**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000170390-DCLK2/tissue>>. Acesso em: 18 out. 2020c.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **CSMD1 protein expression summary**.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **SINHCAF protein expression summary**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000139146-SINHCAF>>. Acesso em: 18 out. 2020e.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **SINHCAF protein in Tissues**.

## Referências

- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **BICD1 protein expression summary**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151746-BICD1>>. Acesso em: 18 out. 2020g.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **Tissue expression of TMEM18**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151353-TMEM18/tissue>>. Acesso em: 18 out. 2020h.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **Tissue expression of CADM2**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000175161-CADM2/tissue>>. Acesso em: 18 out. 2020i.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **Tissue expression of PDE4B**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000184588-PDE4B/tissue>>. Acesso em: 18 out. 2020j.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **GRB14 protein expression**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000115290-GRB14>>. Acesso em: 18 out. 2020k.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **Tissue expression of GRM6**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000113262-GRM6/tissue>>. Acesso em: 18 out. 2020l.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **Tissue expression of SDK1**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000146555-SDK1/tissue>>. Acesso em: 18 out. 2020m.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **Tissue expression of PDE1C**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000154678-PDE1C/tissue>>. Acesso em: 18 out. 2020n.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **Tissue expression of CHRNA6**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000147434-CHRNA6/tissue>>. Acesso em: 18 out. 2020o.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **BDNF protein expression summary**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000176697-BDNF>>. Acesso em: 18 out. 2020p.
- THE HUMAN PROTEIN ATLAS. **CYP2A6 protein expression summary**. Disponível em: <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000255974-CYP2A6>>. Acesso em: 18 out. 2020q.
- THORGEIRSSON, T. E. et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. **Nature**, v. 452, n. 7187, p. 638–642, 3 abr. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385739>>.
- THORGEIRSSON, T. E. et al. Sequence variants at CHRN3–CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. **Nature Genetics**, v. 42, n. 5, p. 448–453, 25 maio 2010. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ng.573>>.
- TIMBERLAKE, D. et al. The moderating effects of religiosity on the genetic and environmental determinants of smoking initiation. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 8, n. 1, p. 123–133, 1 fev. 2006. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ntr/article-lookup/doi/10.1080/14622200500432054>>.
- Tobacco Atlas | Tobacco Atlas**. Disponível em: <<https://tobaccoatlas.org/>>. Acesso em: 16 out. 2020.
- TRAMPUSH, J. W. et al. Moderator effects of working memory on the stability of ADHD symptoms by dopamine receptor gene polymorphisms during development. **Developmental Science**, v. 17, n. 4, p. 584–595, jul. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/desc.12131>>.
- TRASK, B. J. Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. **Nature Reviews Genetics**, v. 3, n. 10, p. 769–778, out. 2002. Disponível em:

## Referências

<<http://www.nature.com/articles/nrg905>>.

UFMT. Anuário Estatístico 2018 - Ano base 2017. p. 126, 2018. Disponível em: <[www.ufmt.br](http://www.ufmt.br)>. Acesso em: 18 out. 2020.

UHLEN, M. et al. **Towards a knowledge-based Human Protein Atlas** *Nature Biotechnology* Nature Publishing Group, , 7 dez. 2010. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nbt1210-1248>>. Acesso em: 17 out. 2020.

UNIPROT. **TNNI3K - Serine/threonine-protein kinase TNNI3K - Homo sapiens (Human)**. Disponível em: <<https://www.uniprot.org/uniprot/Q59H18>>. Acesso em: 18 out. 2020a.

UNIPROT. **TMEM182 - Transmembrane protein 182 precursor - Homo sapiens (Human)**. Disponível em: <<https://www.uniprot.org/uniprot/Q6ZP80>>. Acesso em: 18 out. 2020b.

VALLI, L. G. **Mecanismo De Ação Do Glutamato No Sistema Nervoso Central E a Relação Com Doenças Neurodegenerativas**. 1. Disponível em: <<http://rbnp.emnuvens.com.br/rbnp/article/view/34>>. Acesso em: 18 out. 2020.

VAN RIEL, E. et al. Chronic unpredictable stress causes attenuation of serotonin responses in cornu ammonis 1 pyramidal neurons. *Neuroscience*, v. 120, n. 3, p. 649–658, set. 2003. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452203003555>>.

VARGAS, D. de et al. O primeiro contato com as drogas: análise do prontuário de mulheres atendidas em um serviço especializado. *Saúde em Debate*, v. 39, n. 106, p. 782–791, set. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-11042015000300782&lng=pt&tling=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042015000300782&lng=pt&tling=pt)>.

VERONE, A. R. et al. Androgen-responsive Serum Response Factor target genes regulate prostate cancer cell migration. *Carcinogenesis*, v. 34, n. 8, p. 1737–1746, 1 ago. 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/carcin/article-lookup/doi/10.1093/carcin/bgt126>>.

VERTES, R. P.; FORTIN, W. J.; CRANE, A. M. Projections of the median raphe nucleus in the rat. *The Journal of comparative neurology*, v. 407, n. 4, p. 555–82, 17 maio 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235645>>.

VIEGAS, C. A. de A. **Tabagismo: do diagnóstico à Saúde Pública**. [s.l.: s.n.]

VINK, J. M. et al. Genome-wide Association Study of Smoking Initiation and Current Smoking. *The American Journal of Human Genetics*, v. 84, n. 3, p. 367–379, mar. 2009. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929709000627>>.

VINK, J. M.; WILLEMSSEN, G.; BOOMSMA, D. I. Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behavior Genetics*, v. 35, n. 4, p. 397–406, jul. 2005. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10519-004-1327-8>>. Acesso em: 17 out. 2020.

VOLLEBERGH, W. A. M. et al. The Structure and Stability of Common Mental Disorders. *Archives of General Psychiatry*, v. 58, n. 6, p. 597, 1 jun. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10530634>>.

WACHTEL, H. Characteristic behavioral alterations in rats induced by rolipram and other selective adenosine cyclic 3',5'-monophosphate phosphodiesterase inhibitors. *Psychopharmacology*, v. 77, n. 4, p. 309–316, 1982.

## Referências

- WAGNER, G. A.; ANDRADE, A. G. de. Uso de álcool, tabaco e outras drogas entre estudantes universitários brasileiros. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 35, p. 48–54, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832008000700011&lng=pt&nrm=iso&tling=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832008000700011&lng=pt&nrm=iso&tling=en)>.
- WANG, F. et al. Assembly of human neuronal nicotinic receptor  $\alpha 5$  subunits with  $\alpha 3$ ,  $\beta 2$ , and  $\beta 4$  subunits. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 30, p. 17656–17665, 1996. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8663494/>>. Acesso em: 17 out. 2020.
- WEAVER, I. C. G. et al. Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression: Characterization of intracellular mediators and potential genomic target sites. In: Annals of the New York Academy of Sciences, **Anais...New York Academy of Sciences**, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15265782/>>. Acesso em: 17 out. 2020.
- WEN, L. et al. Crucial roles of the CHRNA3–CHRNA6 gene cluster on chromosome 8 in nicotine dependence: update and subjects for future research. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 6, p. e843–e843, 21 jun. 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/tp2016103>>.
- WHOOLEY, M. A. et al. Religious Involvement and Cigarette Smoking in Young Adults. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 14, p. 1604, 22 jul. 2002. Disponível em: <<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.162.14.1604>>.
- WIKIPEDIA. **Gene structure.** Disponível em: <[https://en.wikipedia.org/wiki/File:Gene\\_structure.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Gene_structure.svg)>. Acesso em: 17 out. 2020.
- WILD, C. P. The exposome: From concept to utility. **International Journal of Epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 24–32, fev. 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyr236>>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO framework convention on tobacco control** *Revista Espanola de Salud Publica*, 2003. Disponível em: <[www.who.int/fctc](http://www.who.int/fctc)>. Acesso em: 17 out. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. List of official ICD-10 updates. **ICD-10 Updates**, v. 2, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/>>. Acesso em: 17 out. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Report on the global tobacco epidemic, 2008 (foreword and summary)**. [s.l.: s.n.] World Health Organization, 2008.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO global report on trends in prevalence of tobacco use third edition**. [s.l.: s.n.]
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World No Tobacco Day – 31 May 2020**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/05/31/default-calendar/world-no-tobacco-day-2020-protecting-youth-from-industry-manipulation-and-preventing-them-from-tobacco-and-nicotine-use>>. Acesso em: 17 out. 2020.
- YANG, J.; LI, M. D. Converging findings from linkage and association analyses on susceptibility genes for smoking and other addictions. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 8, p. 992–1008, 10 ago. 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/mp201667>>.

## Referências

YOUNG, K. L. et al. Interaction of smoking and obesity susceptibility loci on adolescent BMI: The National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health. **BMC Genetics**, v. 16, n. 1, p. 131, 4 dez. 2015. Disponível em: <<https://bmcbgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12863-015-0289-6>>.

YOUNG, S. N. How to increase serotonin in the human brain without drugs. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 32, n. 6, p. 394–399, 2007.

**Youth – Tobacco Atlas**. Disponível em: <<https://tobaccoatlas.org/topic/youth/>>. Acesso em: 16 out. 2020.

ZAYASU, K. et al. Increased Carbon Monoxide in Exhaled Air of Asthmatic Patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 156, n. 4, p. 1140–1143, out. 1997. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.156.4.96-08056>>.

ZHANG, Y.; BOYER, K. National Human Genome Research Institute (NHGRI). In: **Encyclopedia of Global Health**. [s.l: s.n.]

ZHAO, Y. et al. Cloning and characterization of a novel cardiac-specific kinase that interacts specifically with cardiac troponin I. **Journal of Molecular Medicine**, v. 81, n. 5, p. 297–304, 2003.



**ANEXOS**

**Anexo A****Grau de Dependência à Nicotina**

1. Ao acordar, você fuma o primeiro cigarro
  - a. Em 5 minutos? 3 pontos ( )
  - b. 6-30 minutos? 2 pontos ( )
  - c. 31-60 minutos? 1 ponto ( )
  - d. Após 1 hora? 0 ponto ( )
  
2. Você acha difícil ficar sem fumar em locais onde é proibido, como exemplo shopping ou igreja?
  - a. Sim 1 ponto ( )
  - b. Não 0 ponto ( )
  
3. Qual o cigarro que você mais sofreria em deixar?
  - a. O primeiro da manhã 1 ponto ( )
  - b. Qualquer outro 0 ponto ( )
  
4. Quantos cigarros você fuma por dia?
  - a. 10 ou menos 0 ponto ( )
  - b. 11 – 20 1 ponto ( )
  - c. 21 – 30 2 pontos ( )
  - d. Mais que 30 3 pontos ( )
  
5. Você fuma mais na primeira hora após acordar que durante o resto do dia?
  - a. Sim 1 ponto ( )
  - b. Não 0 ponto ( )
  
6. Você fuma mesmo quando doente e precisa ficar na cama quase todo o dia?
  - a. Sim 1 ponto ( )
  - b. Não 0 ponto ( )

TOTAL: \_\_\_\_\_

## Anexo B

### QUESTIONÁRIO DA HISTÓRIA FAMILIAR - B (FBQ) - Timothy P. Melchert

Por favor, responda cada questão de acordo com as suas experiências de antes dos 18 anos. Se não existir uma resposta exatamente certa, marque a resposta que é mais próxima do que você lembra que aconteceu na sua família. Muitas questões a seguir perguntam sobre sua mãe e pai separadamente. Se você cresceu somente com um dos pais (ou uma só figura parental), pule as questões que perguntam sobre a outra pessoa. Se você cresceu com figuras parentais que não foram seus pais biológicos, por favor responda como se fosse "Mãe" ou "Pai"

Quando eu me aproximava da minha mãe ou pai com uma preocupação, eles escutavam cuidadosamente o que eu tinha para dizer.

	Quase nunca	Raramente	Às vezes	Geralmente	Quase sempre
1.Pai	A	B	C	D	E
2.Mãe	A	B	C	D	E

Minha mãe e meu pai me apoiavam e consolavam caso eu necessitasse.

	Quase nunca	Raramente	Às vezes	Geralmente	Quase sempre
3.Pai	A	B	C	D	E
4.Mãe	A	B	C	D	E

Se eu me envolvesse com algum tipo de problema, eu sabia que podia contar com minha mãe e meu pai para ajudar-me.

	Quase nunca	Raramente	Às vezes	Geralmente	Quase sempre
5.Pai	A	B	C	D	E
6.Mãe	A	B	C	D	E

Minha mãe e meu pai me respeitavam como um indivíduo, com meus próprios pensamentos e sentimentos.

	Quase nunca	Raramente	Às vezes	Geralmente	Quase sempre
7.Pai	A	B	C	D	E
8.Mãe	A	B	C	D	E

Quando eu estava realmente doente ou machucado (a), minha mãe e pai eram carinhosos e me davam conforto.

	Quase nunca	Raramente	Às vezes	Geralmente	Quase sempre
9.Pai	A	B	C	D	E
10.Mãe	A	B	C	D	E

11. Meus pais verificavam se eu tinha o tipo certo de alimento pra comer.

Geralmente não	Às vezes sim, às vezes não	Geralmente	Quase sempre	Sempre
A	B	C	D	E

12. Meus pais verificavam se eu tinha roupas adequadas para vestir.

Geralmente não	Às vezes sim, às vezes não	Geralmente	Quase sempre	Sempre
A	B	C	D	E

13. Meus pais verificavam se eu tinha uma supervisão adequada, no caso de precisar de companhia, quando eu era pequeno.

Geralmente não	As vezes sim, as vezes não	Geralmente	Quase sempre	Sempre
A	B	C	D	E

Minha mãe e meu pai tendiam a ser emocionalmente...

	Frio(a) e distante	Indiferente e meio distante	Médio - neutro	Afetuosos(a), mas meio distante	Afetuosos(a) e carinh
14.Pai	A	B	C	D	E
15.Mãe	A	B	C	D	E

## Anexos

Eu SENTIA que minha mãe e meu pai me amavam.

	Nunca	As vezes	Geralmente	Quase sempre	Sempre
16.Pai	A	B	C	D	E
17.Mãe	A	B	C	D	E

Minha mãe e meu pai DISSERAM que me amavam.

	Nunca	As vezes	Geralmente	Quase sempre	Sempre
18.Pai	A	B	C	D	E
19.Mãe	A	B	C	D	E

Quando eu estava no Ensino Fundamental (+- até 10 anos de idade), minha mãe e pai me abraçavam, beijavam e mostravam-se afetivos comigo.

	Quase nunca	+ - 1 vez/ano	+ - 1 vez/mês	+ - 1x vez/ sem	Várias vezes/sem
20.Pai	A	B	C	D	E
21.Mãe	A	B	C	D	E

Minha mãe e meu pai me elogiavam (diziam coisas boas sobre mim).

	Quase nunca	+ 1vez/ano	+1 vez/mês	+1 vez/semana	2 ou + vezes/sem
22.Pai	A	B	C	D	E
23.Mãe	A	B	C	D	E

Minha mãe e meu pai pareciam me entender bem.

	Quase nunca	Um pouco	Às vezes	Bastante	Muito bem
24.Pai	A	B	C	D	E
25.Mãe	A	B	C	D	E

Eu sentia que minha mãe e meu pai me aprovavam do jeito que eu era.

	Quase nunca	Raramente	As vezes	Geralmente	Quase sempre
26.Pai	A	B	C	D	E
27.Mãe	A	B	C	D	E

Quando eu estava abalado emocionalmente, eu conversava com minha mãe e meu pai sobre isso.

	Quase nunca	Raramente	As vezes	Geralmente	Quase sempre
28.Pai	A	B	C	D	E
29.Mãe	A	B	C	D	E

Eu me sentia próximo da minha mãe e do meu pai.

	Quase nunca	Raramente	As vezes	Geralmente	Quase sempre
30.Pai	A	B	C	D	E
31.Mãe	A	B	C	D	E

Eu era ignorado pelo meu pai e pela minha mãe a não ser que eu fizesse alguma coisa que os incomodasse.

	Quase nunca	Raramente	As vezes	Geralmente	Quase sempre
32.Pai	A	B	C	D	E
33.Mãe	A	B	C	D	E

Quantas vezes você se sentiu burro devido a algo que sua mãe ou pai disseram ou fizeram para você?

	Quase nunca	Raramente	As vezes	Geralmente	Quase sempre
34.Pai	A	B	C	D	E
35.Mãe	A	B	C	D	E

Quantas vezes sua mãe ou pai criticaram ou gozaram de você na frente de outras pessoas?

	Quase nunca	Raramente	As vezes	Geralmente	Quase sempre
36.Pai	A	B	C	D	E
37.Mãe	A	B	C	D	E

## Anexos

Quantas vezes sua mãe ou pai de fato deixaram ou abandonaram você?

	Quase nunca	Raramente	As vezes	Geralmente	Quase sempre
38.Pai	A	B	C	D	E
39.Mãe	A	B	C	D	E

Você considera ter sido abusado emocionalmente quando criança por seu pai e mãe?

	Não	Sim, mas pouco	Sim, levemente	Sim, moderada/	Sim, gravemente
40. Pai	A	B	C	D	E
41. Mãe	A	B	C	D	E

Com que frequência sua mãe ou pai puniam fisicamente você quando eles estavam bravos?

	Quase nunca	Raramente	As vezes	Geralmente	Quase sempre
42.Pai	A	B	C	D	E
43.Mãe	A	B	C	D	E

Com que frequência sua mãe e seu pai foram violentos fisicamente com você?

	Quase nunca	Raramente	As vezes	Geralmente	Quase sempre
44.Pai	A	B	C	D	E
45.Mãe	A	B	C	D	E

Com que frequência sua mãe e pai o espancaram ou bateram em você com as mãos ou socos?

	Nunca	Uma vez	2 a 5 vezes	6 a 19 vezes	20 ou mais vezes
46.Pai	A	B	C	D	E
47.Mãe	A	B	C	D	E

Com que frequência seu pai e mãe o(a) machucaram tanto a ponto de precisar de tratamento médico?

	Nunca	Uma vez	2 a 5 vezes	6 a 19 vezes	20 ou mais vezes
48.Pai	A	B	C	D	E
49.Mãe	A	B	C	D	E

Você considera ter sido abusado fisicamente por sua mãe e pai quando criança?

	Não	Sim, mas pouco	Sim, levemente	Sim, moderadamente	Sim, gravemente
50.Pai	A	B	C	D	E
51.Mãe	A	B	C	D	E

Sua mãe ou seu pai tiveram alguma forma de contato sexual com você?

	Sim	Não
52.Pai	A	B
53.Mãe	A	B

54. Tiveram outros parentes que eram mais velhos que você (por exemplo, irmãos, irmãs, avós, primos (as) e tios (as)), que tiveram alguma forma de contato sexual com você? ( ) sim ( ) não Se sim, quantas vezes? \_\_\_\_\_

55. Quantas vezes eles usaram a força física para ter contato sexual com você? \_\_\_\_\_

56. Tiveram outras pessoas (por exemplo, vizinhos, namorados, babás, professores, estranhos) que usaram a força física para ter contato sexual com você? ( ) sim ( ) não Se sim, quantas vezes? \_\_\_\_\_

57. Tiveram outras pessoas (por exemplo, vizinhos, namorados, babás, professores, estranhos), que tiveram contato sexual indesejado com você sem usar a força física? ( ) sim ( ) não Se sim, quantas vezes? \_\_\_\_\_

Se você respondeu "Sim" em alguma das questões de 52 a 57, que idade você tinha na primeira vez que ocorreu o contato sexual? \_\_\_\_\_. Que idade você tinha quando ocorreu o último contato sexual? \_\_\_\_\_

58. Você considera ter sido abusado sexualmente quando criança?

Não	Sim, mas pouco	Sim, levemente	Sim, moderadamente	Sim, gravemente
A	B	C	D	E

## Anexos

**A próxima sessão é sobre uso de CIGARRO, ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS pelos seus pais.  
Se o uso mudou com o tempo, RESPONDA DE ACORDO COM O TEMPO QUE ELE (ELA) MAIS UTILIZOU.**

Em média, com que frequência sua mãe e seu pai tomavam bebidas alcoólicas ou usavam outras drogas (INCLUSIVE CIGARRO)?

	Nunca ou quase nunca	Poucas vezes no ano	Poucas vezes mêm	Mais ou menos 1-2 X sem	Quase sempre
59.Pai	A	B	C	D	E
60.Mãe	A	B	C	D	E

Em média, com que frequência sua mãe ou seu pai ficavam bêbados?

	Nunca	Poucas vezes	Muitas vezes	Mais ou menos 1X sem.	3 ou mais X semana
61.Pai	A	B	C	D	E
62.Mãe	A	B	C	D	E

Quando sua mãe ou seu pai usavam álcool ou outras drogas (INCLUSIVE CIGARRO), com que frequência o comportamento deles causava problemas (em casa, socialmente, no trabalho, enquanto dirigiam, etc.)?

	Nunca	Poucas vezes	Muitas vezes	Mais ou menos 1 X sem	3 ou mais vezes por semana
63.Pai	A	B	C	D	E
64.Mãe	A	B	C	D	E

Você acha que sua mãe ou seu pai usavam álcool ou outras drogas em excesso (INCLUSIVE CIGARROS E DERIVADOS) ?

	Definitivamente não	Provavelmente não	Talvez	Sim, eu acho	Sim, definitivamente
65.Pai	A	B	C	D	E
66.Mãe	A	B	C	D	E

Qual de seus pais é (ou foi) alcoolista ou usuário de drogas (INCLUSIVE CIGARRO)?

	Definitivamente não	Provavelmente não	Talvez	Sim, eu acho	Sim, definitivamente
67.Pai	A	B	C	D	E
68.Mãe	A	B	C	D	E

# APÊNDICES

## Apêndice A

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - HUJM

---

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome: .....  
Documento de identidade nº: ..... Sexo: M  F   
Data nascimento: ...../...../.....  
Endereço: .....  
Bairro: ..... Cidade: ..... CEP: .....  
Telefone: (.....) .....

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. Título do Protocolo de Pesquisa: **Tabagismo – avaliação do papel determinante da estrutura familiar e do polimorfismo genético**
2. Pesquisador Responsável: Dr. Ubiratan de Paula Santos  
Cargo/Função: Médico Pneumologista CRMESP 34379  
Unidade do HCFMUSP: Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração
3. Pesquisadora Executante: Keyla Medeiros Maia Silva  
Cargo/Função: Médica Pneumologista CRMMT 1896
4. Avaliação do Risco da Pesquisa: Risco Mínimo
5. Duração da Pesquisa: 36 meses



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP**

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - HUJM**

Gostaria de contar com sua participação voluntária no estudo “Tabagismo - papel determinante da estrutura familiar e do polimorfismo genético”, que quer conhecer suas lembranças de como se relacionava com seu pai e sua mãe até os seus 18 anos de idade, assim como a avaliar sua genética, para saber se isso influenciou na sua decisão de não fumar ou fumar.

O objetivo do projeto será analisar a associação entre tabagismo, o nível de funcionamento geral da família de origem e a genética. Caso você aceite participar, poderá retirar sua autorização a qualquer momento, mesmo que o estudo já tendo sido iniciado, não acarretando nenhum prejuízo ao nosso relacionamento.

Esse estudo faz parte da minha tese de Doutorado pela Universidade de São Paulo. Programa de pós-graduação em Pneumologia. Faculdade de Medicina e será realizado no Hospital Universitário Júlio Müller e Campus Cuiabá da Universidade Federal de Mato Grosso, no período de agosto a dezembro de 2015. Com servidores e alunos nunca fumantes e fumantes.

Sua participação vai requerer que responda a uma lista de perguntas sobre essas lembranças e submeter-se a uma coleta de 10ml de sangue venoso. Os dados gerados somente serão analisados em conjunto para alcançar os  $\geq$  desse estudo e sua divulgação, através de apresentação dos resultados em congressos e revistas científicas. Os dados e o material coletado somente serão utilizados para esta pesquisa.

Os riscos ou desconfortos envolvidos são mínimos. Um possível desconforto poderá ocorrer pelo teor pessoal das perguntas do questionário, outro da coleta sanguínea, que envolve uma punção com agulha descartável, feita por pessoa experiente. Sua participação terá como benefício contribuir para melhor conhecimento das razões do porque as pessoas fumam. Não haverá qualquer despesa pessoal por sua participação, em qualquer fase do estudo, incluindo exames. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Você está recebendo uma via desse Termo de Consentimento e poderá entrar em contato comigo para tirar dúvidas sobre sua participação, através do telefone 65-3615.7384, no ambulatório 2 do Hospital Universitário Júlio Müller. Também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética Hospital Universitário Júlio Müller-HUJM-UFMT. Prof<sup>a</sup> Shirley F. Pereira (coordenadora), que autorizou esse projeto de pesquisa: 3615-8254 - Universidade Federal de Mato Grosso . 3615-7254 - Hospital Universitário Júlio Müller. Fone: (065) 9618-9780. Av. Fernando Correia da Costa. nº 2367. Boa Esperança Cuiabá - MT - 78060-900

**CONFIRMAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO**

Eu discuti com o Dr. Ubiratan de Paula Santos / Dr. Keyla Medeiros Maia Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Considerando as informações prestadas e antes descritas. **CONFIRMO** que estou sendo informado por escrito e verbalmente sobre essa pesquisa. Declaro que entendi os objetivos, os riscos e os benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Cuiabá, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Assinatura do participante

\_\_\_\_\_

Dra. Keyla Medeiros Maia Silva – Pesquisadora executante Médica CRMMT: 1896

\_\_\_\_\_

Dr. Ubiratan de Paula Santos- Pesquisador Responsável Médico CRMESP: 34379

## Apêndice B

### Avaliação Sociodemográfica

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Endereço: \_\_\_\_\_
3. Fone Fixo: ( ) \_\_\_\_\_; Celular: ( ) \_\_\_\_\_
4. Data de nascimento: \_\_\_\_\_
5. Idade: \_\_\_\_\_ anos
6. Sexo: Feminino ( ) Masculino ( )
7. Em qual categoria você se enquadra: ServIdor Docente ( ) Servidor Não Docente ( ) Aluno ( )
8. Cor/Raça: Branca ( ) Preta( ) Amarela( ) Parda( ) Indígena( ) SD ( )
9. Situação conjugal: casado oficialmente ( ) casado não oficialmente/união estável ( ) solteiro ( ) separado/divorciado ( ) viúvo ( )
10. Escolaridade (NÚMERO de anos estudado): \_\_\_\_\_
11. Com quem você vive? Sozinho ( ) Companheiro (a) ( ) Familiares ( ) Colegas/Amigos(as) ( ) Outros
12. Renda FAMILIAR: Até R\$ 724.00 ( ) De R\$ 724.00 a R\$ 2.172.00 ( ) De R\$ 2.172.00 a R\$3.620.00 ( ) De R\$ 3.620.00 a R\$ 10.860.00 ( ) Mais que R\$ 10.860.00 ( )
13. Você conviveu com seus pais biológicos durante o crescimento? Sim ( ) Não ( )
14. Qual dos pais ou pessoa foi *mais importante* para VOCÊ durante o seu crescimento? Pai ( ) Mãe ( ) Pai e Mãe ( ) Outros: especificar: \_\_\_\_\_ Ninguém( )
15. Dentre pessoas importantes para VOCÊ durante o seu crescimento alguma fumava? Pai ( ) Mãe ( ) Pai e Mãe ( ) Outros: especificar: \_\_\_\_\_ Ninguém fumava ( )
16. Você tem irmãos? Sim ( ) não ( )
17. Se "sim", você conviveu com seus irmãos durante seu crescimento? Sim ( ) não ( )
18. Seu pai ou sua mãe já faleceram? ( ) sim ( ) não
19. Se a sua resposta foi "sim", quem faleceu? Pai ( ) Mãe ( ) Pai e Mãe ( )
20. Qual a SUA idade na época do falecimento? Pai: \_\_\_\_\_
21. Qual a SUA idade na época do falecimento? Mãe: \_\_\_\_\_
22. Seus pais são casados/moram juntos (em caso de morte. se mantiveram casados até algum falecer)? Sim ( ) Não ( )
23. Se "não" quantos anos VOCÊ tinha quando eles se separaram? \_\_\_\_\_
24. Qual sua religião: Evangélica ( ) Católica ( ) Espírita ( ) Candomblé ( ) Outras ( ) Não tenho religião
25. Você pratica esporte? Sim ( ) não ( )
26. Você tem irmão (aos) que fuma(m) ou fumavam? Sim ( ) não ( )
27. Seu irmão que fuma é mais velho ou mais novo que você? Mais velho ( ) Mais novo ( )
28. Você mora com alguém que fuma? Sim ( ) não ( )
29. Você trabalha com alguém que fuma? sim ( ) não ( )

## Apêndices

30. Você tem relacionamento afetivo com alguém que fuma? sim ( ) não ( )
31. Você é fumante? (cigarro, industrializado/"palha"/eletrônico, cachimbo, charuto, narguilé) Sim ( )  
Não ( ) Ex-fumante ( )

**SE NÃO FUMA OU NUNCA FUMOU. PULAR PARA A 56!!!**

**(só responder da 31-55 quem fuma, respondendo pelo período que mais fumou)**

32. Quem ou o que você considera ter exercido uma influência importante na escolha de fumar?  
Famíliares ( ) Amigos ( ) Personalidades (ex: artistas) ( ) Motivos pessoais ( ) Outros:\_\_\_
33. Você já parou de fumar alguma vez? 1 vez ( ) 2 -3 vezes ( ) mais de 3 vezes ( ) nunca parou ( )
34. Você usa cigarro industrializado? Sim ( ) Não ( )
35. Com que idade você experimentou cigarro industrializado pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
36. Qual a frequência de uso cigarro industrializado no último ano? Fumo todos os dias ( ) Fumo 5-6 dias/ sem ( ) Fumo 3-4 dias/sem ( ) Fumo 1-2 dias/sem ( ) Fumo \_\_\_\_\_dias/mês Esporádico ( )
37. Você usa narguilé ? Sim ( ) Não ( )
38. Com que idade experimentou narguilé pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
39. Qual a frequência de uso de narguilé no último ano? Fumo todos os dias ( ) Fumo 5-6 dias/ sem ( ) Fumo 3-4 dias/sem ( ) Fumo 1-2 dias/sem ( ) Fumo \_\_\_\_\_dias/mês Esporádico ( )
40. Você usa cigarro "palha"? Sim ( ) Não ( )
41. Com que idade experimentou cigarro "palha" pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
42. Qual a frequência de uso de cigarro de "palha" no último ano? Fumo todos os dias ( ) Fumo 5-6 dias/ sem ( ) Fumo 3-4 dias/sem ( ) Fumo 1-2 dias/sem ( ) Fumo \_\_\_\_\_dias/mês Esporádico ( )
43. Você usa cigarro eletrônico? Sim ( ) Não ( )
44. Com que idade experimentou cigarro eletrônico pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
45. Qual a frequência de uso de cigarro eletrônico no último ano? Fumo todos os dias ( ) Fumo 5-6 dias/sem ( ) Fumo 3-4 dias/sem ( ) Fumo 1-2 dias/sem ( ) Fumo \_\_\_\_\_dias/mês Esporádico ( )
46. Você usa cachimbo? Sim ( ) Não ( )
47. Com que idade experimentou cachimbo pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
48. Qual a frequência de uso de cachimbo no último ano? Fumo todos os dias ( ) Fumo 5-6 dias/sem ( ) Fumo 3-4 dias/sem ( ) Fumo 1-2 dias/sem ( ) Fumo \_\_\_\_\_dias/mês Esporádico ( )
49. Você usa charuto? Sim ( ) Não ( )
50. Com que idade experimentou charuto pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
51. Qual a frequência de uso de charuto no último ano? Fumo todos os dias ( ) Fumo 5-6 dia/sem ( ) Fumo 3-4 dias/sem ( ) Fumo 1-2 dias/sem ( ) Fumo \_\_\_\_\_dias/mês Esporádico ( )
52. Você usa outras formas de uso do tabaco? Sim ( ) Não ( )
53. Com que idade experimentou outras formas de uso do tabaco pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
54. Quais outras formas de uso do tabaco? \_\_\_\_\_ Não usou ( )
55. Qual a frequência de uso de outras formas de uso do tabaco no último ano? Fumo todos os dias ( ) Fumo 5-6 dias/ sem ( ) Fumo 3-4 dias/sem ( ) Fumo 1-2 dias/sem ( ) Fumo \_\_\_\_\_dias/mês Esporádico ( )

## Apêndices

Se "NÃO FUMA". Você já experimentou? Cigarro industrializado ( ) narquilé ( ) cigarro "palha" ( ) cigarro eletrônico ( ) cachimbo ( ) charuto ( ) outras formas de uso do tabaco ( ) não experimentou ( )

### **SE NÃO EXPERIMENTOU OU SE FUMA. PULAR PARA A 71!!!**

56. Com que idade experimentou cigarro industrializado pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
57. Com que idade experimentou cigarro "palha" pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
58. Com que idade experimentou cigarro eletrônico pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
59. Com que idade experimentou narguilé pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
60. Com que idade experimentou cachimbo pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
61. Com que idade experimentou charuto pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
62. Com que idade experimentou outras formas de uso do tabaco pela 1ª vez? \_\_\_\_\_
63. Com que idade experimentou cigarro industrializado pela última vez? \_\_\_\_\_
64. Com que idade experimentou cigarro "palha" pela última vez? \_\_\_\_\_
65. Com que idade experimentou cigarro eletrônico pela última vez? \_\_\_\_\_
66. Com que idade experimentou narguilé pela última vez? \_\_\_\_\_
67. Com que idade experimentou cachimbo pela última vez? \_\_\_\_\_
68. Com que idade experimentou charuto pela última vez? \_\_\_\_\_
69. Com que idade experimentou outras formas de uso do tabaco pela última vez? \_\_\_\_\_
70. Total CO: \_\_\_\_\_

# TABELAS SUPLEMENTARES

**Tabela 1 Suplementar** – Relação dos tipos de produtos com nicotina utilizados pelos tabagistas da pesquisa (n=551)

<b>Produtos</b>	<b>Número (%)</b>
Só cigarro	272 (49,4)
Só cigarro enrolado à mão	5 (0,9)
Só narguilé	21 (3,8)
Só E-cg	0
Só cachimbo	0
Só charuto	26 (4,7)
Só tabaco mascado/rapé	0
Cigarro e Narguilé	32 (5,8)
Cigarro e E-cg	1 (0,2)
Cigarro e cachimbo	4 (0,7)
Cigarro e charuto	107 (19,4)
Cigarro e tabaco mascado/rapé	1 (0,2)
Cigarro, narguilé, E-cg e cachimbo	1 (0,2)
Cigarro, narguilé, E-cg, cachimbo e charuto	2 (0,4)
Cigarro, narguilé, E-cg, cachimbo, charuto e tabaco mascado/rapé	1 (0,2)
Cigarro, narguilé, E-cg e charuto	4 (0,7)
Cigarro, narguilé, E-cg, charuto e tabaco mascado/rapé	1 (0,2)
Cigarro, narguilé, cachimbo e charuto	4 (0,7)
Cigarro, narguilé, cachimbo, charuto e tabaco mascado/rapé	1 (0,2)
Cigarro, E-cg e charuto	29 (5,3)
Cigarro, narguilé, charuto e tabaco mascado/rapé	4 (0,7)
Cigarro, narguilé e tabaco mascado/rapé	2 (0,4)
Cigarro, E-cg e charuto	2 (0,4)
Cigarro, cachimbo e charuto	3 (0,5)
Cigarro, cachimbo, charuto e tabaco mascado/rapé	3 (0,5)
Cigarro, charuto e tabaco mascado/rapé	4 (0,7)
Cachimbo e charuto	3 (0,5)
Narguilé e E-cg	1 (0,2)
Narguilé e charuto	7 (1,3)
Narguilé, E-cg e tabaco mascado/rapé	1 (0,2)
Narguilé, cachimbo e charuto	3 (0,5)
Narguilé, cachimbo, charuto e tabaco mascado/rapé	1 (0,2)
Narguilé, charuto e tabaco mascado/rapé	1 (0,2)
Charuto e E-cg	1 (0,2)
Charuto e tabaco mascado/rapé	3 (0,5)

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs4908760 RERE	1:8466082	GG	420 (40,1)	215 (41,0)	205 (39,1)	0,415	1	0,19	0,322	0,229	
		AG	475 (45,3)	240 (45,8)	235 (44,9)		0,529				
		AA	153 (14,6)	69 (13,2)	84 (16,0)		1				
		G	0,627	0,639	0,615						
		A	0,373	0,361	0,385						
rs3001723 PTPRF	1:43572014	GG	336 (32,1)	169 (32,3)	167 (31,9)	0,172	0,089	0,82	0,108	0,021	0,31 (A)
		AG	537 (51,2)	257 (49,0)	280 (53,4)		1				
		AA	175 (16,7)	98 (18,7)	77 (14,7)		1				
		G	0,577	0,568	0,586						
		A	0,423	0,432	0,414						
rs1937455 PDE4B	1:65951256	AA	321 (30,6)	169 (32,2)	152 (29,0)	0,521	1	0,756	0,836	0,531	0,48 (A)
		GA	521 (49,7)	254 (48,5)	267 (51,0)		0,256				
		GG	206 (19,7)	101 (19,3)	105 (20,0)		1				
		A	0,555	0,565	0,545						
		G	0,445	0,435	0,455						
rs1514175 TNN13K	1:74525960	AA	248 (23,6)	128 (24,4)	120 (22,9)	0,839	1	0,942	0,122	0,161	0,46 (G)
		GA	549 (52,4)	271 (51,7)	278 (53,1)		0,561				
		GG	251 (24,0)	125 (23,9)	126 (24,0)		1				
		A	0,499	0,503	0,494						
		G	0,501	0,497	0,506						

0,39 (G)  
Continua



## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>		
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p			
rs72720396 BARHL2	1:90726025	AA	738 (70,4)	366 (69,8)	372 (71,0)	0,591	1		0,684	0,4			
		GA	285 (27,2)	143 (27,3)	142 (27,1)							0,685	0,314
		GG	25 (2,4)	15 (2,9)	10 (1,9)							1	
		A	0,84	0,835	0,845								
		G	0,16	0,165	0,155								
rs6673752 UBAP2L	1:154246701	GG	886 (84,5)	445 (84,9)	441 (84,2)	0,925	1		0,022	0,081	0,17 (G)		
		CG	149 (14,2)	73 (13,9)	76 (14,5)							0,733	0,78
		CC	13 (1,3)	6 (1,2)	7 (1,3)							1	
		G	0,917	0,919	0,914								
		C	0,083	0,081	0,086								
rs6692219 CEP350	1:180020449	GG	963 (91,9)	479 (91,4)	484 (92,4)	0,849	1		0,88	0,818	0,14 (C)		
		CG	83 (7,9)	44 (8,4)	39 (7,4)							0,571	>0,999
		CC	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)							1	
		G	0,958	0,956	0,961								
		C	0,042	0,044	0,039								
rs12126638 USH2A	1:216002354	TT	676 (64,5)	335 (63,9)	341 (65,1)	0,845	1		0,373	0,411	0,05 (C)		
		CT	337 (32,2)	170 (32,5)	167 (31,9)							0,699	0,606
		CC	35 (3,3)	19 (3,3)	16 (3,0)							1	
		T	0,806	0,802	0,81								
		C	0,194	0,199	0,19								

0,13 (C)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs2947411 TMEM18	2:614168	GG	719 (68,6)	384 (73,3)	335 (64,0)	<b>0,005</b>	1	0,584	0,985	0,369	
		GA	298 (28,4)	126 (24,0)	172 (32,8)		<b>0,001</b>				
		AA	31 (3,0)	14 (2,7)	17 (3,2)		1				
		G	0,828	0,853	0,803						
		A	0,172	0,147	0,197						
rs11895381 BCL11A	2:59826592	GG	509 (48,6)	248 (47,3)	261 (49,8)	0,625	1	0,447	0,738	0,724	0,17 (A)
		GA	446 (42,5)	226 (43,1)	220 (42,0)		0,421				
		AA	93 (8,9)	50 (9,6)	43 (8,2)		1				
		G	0,698	0,689	0,708						
		A	0,302	0,311	0,292						
rs6738833 TMEM182	2:103534433	TT	179 (17,1)	83 (15,8)	96 (18,3)	0,426		0,294	0,376	0,569	0,26 (A)
		CT	525 (50,1)	261 (49,8)	264 (50,4)		0,287				
		CC	344 (32,8)	180 (34,4)	164 (31,3)		1				
		T	0,421	0,407	0,435						
		C	0,579	0,593	0,565						
rs12616219 TMEM182	2:103736037	CC	410 (39,1)	219 (41,8)	191 (36,5)	<b>0,048</b>	1	<b>&lt;0,001</b>	0,222	0,205	0,47 (C)
		CA	476 (45,4)	237 (45,2)	239 (45,6)		0,076				
		AA	162 (15,5)	68 (13,0)	94 (17,9)		1				
		C	0,618	0,644	0,593						
		A	0,382	0,356	0,407						

0,48 (A)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>	
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p		
rs13026471 THS - D7B	2:136806452	CC	853 (81,4)	427 (81,5)	426 (81,3)	0,956	1	0,937	0,794	1	0,125	0,399
		TC	180 (17,2)	89 (17,0)	91 (17,4)							
		TT	15 (1,4)	8 (1,5)	7 (1,3)							
		C	0,9	0,9	0,9							
		T	0,1	0,1	0,1							
rs11694518 TEX41/PABPC1P2	2:145485765	CC	677 (64,6)	330 (63,0)	347 (66,2)	0,392	1	0,273	0,606	1	0,393	0,847
		TC	336 (32,1)	178 (34,0)	158 (30,2)							
		TT	35 (3,3)	16 (3,0)	19 (3,6)							
		C	0,806	0,8	0,813							
		T	0,194	0,2	0,187							
rs6724928 KCNJ3	2:155149479	CC	271 (25,9)	133 (25,4)	138 (26,3)	0,922	1	0,724	0,941	1	0,249	0,577
		CT	542 (51,7)	274 (52,3)	268 (51,2)							
		TT	235 (22,4)	117 (22,3)	118 (22,5)							
		C	0,517	0,515	0,519							
		T	0,483	0,485	0,481							
rs13022438 SLC4A10	2:161943862	AA	447 (42,7)	211 (40,3)	236 (45,0)	0,294	1	0,119	0,7	1	0,712	0,759
		GA	479 (45,7)	250 (47,7)	229 (43,7)							
		GG	122 (11,6)	63 (12,0)	59 (11,3)							
		A	0,655	0,641	0,669							
		G	0,345	0,359	0,331							

0,17 (T)  
0,17 (T)  
0,43 (T)  
0,19 (G)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>	
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p		
rs4423615 GRB14	2:164581720	GG	285 (27,2)	141 (26,9)	144 (27,5)	0,234	1	0,835	0,097	1	0,403	0,739
		AG	510 (48,7)	245 (46,8)	265 (50,6)							
		AA	253 (24,1)	138 (26,3)	115 (21,9)							
		G	0,515	0,503	0,528							
		A	0,485	0,497	0,472							
rs1869244 LOC105376939	3:5682844	AA	245 (23,4)	120 (22,9)	125 (23,9)	0,558	1	0,715	0,404	1	0,791	0,358
		AG	519 (49,5)	268 (51,2)	251 (47,9)							
		GG	284 (27,1)	136 (25,9)	148 (28,2)							
		A	0,481	0,485	0,478							
		G	0,519	0,515	0,522							
rs35438712 CADM2	3:85539055	CC	304 (29,0)	170 (32,4)	134 (25,6)	<b>0,006</b>	1	<b>0,014</b>	<b>0,006</b>	1	0,6	0,6
		CT	513 (49,0)	257 (49,1)	256 (48,8)							
		TT	231 (22,0)	97 (18,5)	134 (25,6)							
		C	0,535	0,57	0,5							
		T	0,465	0,43	0,5							
rs2960306 GRK4	4:2988772	GG	419 (40,0)	210 (40,1)	209 (39,9)	0,291	1	0,95	0,141	1	0,631	0,178
		GT	493 (47,0)	238 (45,4)	255 (48,7)							
		TT	136 (13,0)	76 (14,5)	60 (11,4)							
		G	0,635	0,628	0,642							
		T	0,365	0,372	0,358							

0,36 (G)  
0,48 (T)  
0,31 (T)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>	
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p		
rs6883351 CDH12	5:22193858	CC	304 (29,0)	140 (26,7)	164 (31,3)	0,092	1	0,102	0,055	1	0,392	0,745
		TC	508 (48,5)	253 (48,3)	255 (48,7)							
		TT	236 (22,5)	131 (25,0)	105 (20,0)							
		C	0,532	0,509	0,557							
		T	0,468	0,491	0,443							
rs6414946 TMEM161B	5:88433894	CC	359 (34,3)	177 (33,8)	182 (34,7)	0,947	1	0,745	0,873	1	0,385	0,485
		CA	497 (47,4)	250 (47,7)	247 (47,2)							
		AA	192 (18,3)	97 (18,5)	95 (18,1)							
		C	0,58	0,576	0,583							
		A	0,42	0,424	0,417							
rs11747772 TENM2	5:167565703	CC	261 (24,9)	133 (25,4)	128 (24,4)	0,659	1	0,721	0,361	1	0,852	0,394
		TC	512 (48,8)	260 (49,6)	252 (48,1)							
		TT	275 (26,3)	131 (25,0)	144 (27,5)							
		C	0,493	0,502	0,485							
		T	0,517	0,498	0,515							
rs4532 DRD1	5:175443147	TT	538 (51,4)	265 (50,6)	273 (52,1)	<b>0,017</b>	1	0,621	<b>0,005</b>	1	0,493	0,027
		TC	432 (41,2)	208 (39,7)	224 (42,7)							
		CC	78 (7,4)	51 (9,7)	27 (5,2)							
		T	0,719	0,704	0,735							
		C	0,281	0,296	0,265							

0,24 (C)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs2645339 GRM6	5:178989062	AA	274 (26,1)	127 (24,2)	147 (28,1)	0,365	1	0,773	0,913	0,457	
		AG	522 (49,8)	269 (51,4)	253 (48,3)		0,16				
		GG	252 (24,1)	128 (24,4)	124 (23,6)		1				
		A	0,51	0,499	0,522						
		G	0,49	0,501	0,478						
rs1150691 ZSCAN9	6:28200255	GG	222 (21,2)	113 (21,6)	109 (20,8)	0,64	1	0,468	0,057	0,474	0,48 (G)
		GA	487 (46,5)	236 (45,0)	251 (47,9)		0,762				
		AA	339 (32,3)	175 (33,4)	164 (31,3)						
		G	0,444	0,441	0,448						
		A	0,556	0,559	0,552						
rs9320995 POU3F2	6:98278505	AA	635 (60,6)	309 (59,0)	326 (62,2)	0,509	1	0,873	0,137	0,092	0,47 (A)
		GA	372 (35,5)	195 (37,2)	177 (33,8)		0,284				
		GG	41 (3,9)	20 (3,8)	21 (4,0)		1				
		A	0,783	0,776	0,791						
		G	0,217	0,224	0,209						
rs462779 REV3L	6:111374684	AA	533 (50,9)	267 (50,9)	266 (50,8)	0,412	1	0,219	0,038	0,579	0,24 (G)
		AG	409 (39,0)	198 (37,8)	211 (40,3)		0,951				
		GG	106 (10,1)	59 (11,3)	47 (8,9)		1				
		A	0,704	0,698	0,709						
		G	0,296	0,302	0,291						

0.41 (G)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs10255516 ELFN1	7:1635985	GG	325 (31,0)	151 (28,8)	174 (33,2)	0,307	1	0,583	0,738	0,765	0,38 (A)
		GA	522 (49,8)	269 (51,3)	253 (48,3)		0,125				
		AA	201 (19,2)	104 (19,9)	97 (18,5)		1				
		G	0,559	0,545	0,573						
		A	0,441	0,455	0,427						
rs10807839 SDK1	7:3304997	AA	572 (54,6)	289 (55,2)	283 (54,0)	0,906	1	0,895	0,207	0,251	0,24 (G)
		AG	415 (39,6)	204 (38,9)	211 (40,3)		0,258				
		GG	61 (5,8)	31 (5,9)	30 (5,7)		1				
		A	0,744	0,746	0,741						
		G	0,256	0,254	0,259						
rs215605 PDE1C	7:32297353	GG	174 (16,6)	84 (16,0)	90 (17,2)	0,465	1	0,361	0,466	0,747	0,47 (T)
		TG	520 (49,6)	270 (51,5)	250 (47,7)		0,618				
		TT	354 (33,8)	170 (32,5)	184 (35,1)		1				
		G	0,744	0,418	0,41						
		T	0,256	0,582	0,59						
rs11971186 GRM8	7:126797843	AA	438 (41,8)	218 (41,6)	220 (42,0)	0,936	1	0,775	0,6	0,907	0,34 (G) Continua
		AG	485 (46,3)	245 (46,8)	240 (45,8)		0,9				
		GG	125 (11,9)	61 (11,6)	64 (12,2)		1				
		A	0,414	0,65	0,649						
		G	0,586	0,35	0,351						

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs2237781 GRM8	7:127034996	GG	914 (87,2)	464 (88,5)	450 (85,9)	0,423	1	>0,999	0,785	0,624	
		AG	130 (12,4)	58 (11,1)	72 (13,7)		0,196				
		AA	4 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)		1				
		G	0,351	0,941	0,928						
		A	0,649	0,059	0,072						
rs4509385 MSRA	8:10322686	GG	298 (28,5)	148 (28,2)	150 (28,6)	0,786	1	0,553	0,708	0,472	
		GA	516 (49,2)	263 (50,2)	253 (48,3)		0,891				
		AA	234 (22,3)	113 (21,6)	121 (23,1)		1				
		G	0,752	0,533	0,528						
		A	0,248	0,467	0,472						
rs11776293 EPHX2	8:27560912	CC	826 (78,8)	414 (79,0)	412 (78,6)	0,988	1	>0,999	0,741	0,779	
		TC	210 (20,0)	104 (19,8)	106 (20,2)		0,88				
		TT	12 (1,2)	6 (1,2)	6 (1,2)		1				
		C	0,469	0,889	0,887						
		T	0,531	0,111	0,113						
rs1451240 CHRN3- CHRNA6	8:42691568	GG	485 (46,3)	227 (43,3)	258 (49,2)	0,144	1	0,842	0,639	0,23	
		GA	451 (43,0)	240 (45,8)	211 (40,3)		0,055				
		AA	112 (10,7)	57 (10,9)	55 (10,5)						
		G	0,112	0,662	0,694						
		A	0,888	0,338	0,306						

0,37 (A)  
Continua



## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>		
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p			
rs6474412 CHRNA3- CHRNA6	8:42695355	TT	484 (46,2)	227 (43,3)	257 (49,0)	0,174	1		0,54	0,256			
		TC	450 (42,9)	238 (45,4)	212 (40,5)							0,063	0,692
		CC	114 (10,9)	59 (11,3)	55 (10,5)								1
		T	0,678	0,66	0,693								
		C	0,322	0,34	0,307								
											0,37 (C)		
rs1562612 TOX	8:58904509	GG	255 (24,3)	130 (24,8)	125 (23,8)	0,235	1		0,072	0,017			
		GA	553 (52,8)	264 (50,4)	289 (55,2)							0,719	0,142
		AA	240 (22,9)	130 (24,8)	110 (21,0)								1
		G	0,677	0,5	0,5								
		A	0,323	0,5	0,5								
											0,46 (A)		
rs3857914 RUNX1T1	8:92171837	TT	546 (52,1)	255 (48,6)	291 (55,5)	0,075	1		0,749	0,612			
		CT	418 (39,9)	222 (42,4)	196 (37,4)							0,256	<b>0,026</b>
		CC	84 (8,0)	47 (9,0)	37 (7,1)								1
		T	0,507	0,698	0,742								
		C	0,493	0,302	0,258								
											0,25 (C)		
rs2799849 RMI1	9:84137726	TT	547 (52,2)	274 (52,3)	273 (52,1)	0,817	1		0,847	0,573			
		TC	422 (40,3)	208 (39,7)	214 (40,8)							0,951	0,559
		CC	79 (7,5)	42 (8,0)	37 (7,1)								1
		T	0,72	0,721	0,725								
		C	0,28	0,279	0,275								
											0,28 (C) Continua		

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>	
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p		
rs10999845 CDH23	10:71480604	AA	744 (71,0)	365 (69,7)	379 (72,3)	0,512	1	0,341	0,691	1	0,996	0,511
		GA	278 (26,5)	147 (28,0)	131 (25,0)							
		GG	26 (2,5)	12 (2,3)	14 (2,7)							
		A	0,843	0,837	0,848							
		G	0,157	0,163	0,152							
rs1329650 LOC100188947	10:91588363	GG	535 (51,0)	272 (51,9)	263 (50,2)	0,654	1	0,578	0,383	1	0,481	0,42
		TG	421 (40,2)	210 (40,1)	211 (40,3)							
		TT	92 (8,8)	42 (8,0)	50 (9,5)							
		G	0,711	0,719	0,703							
		T	0,289	0,281	0,297							
rs1028936 LOC100188947	10:91590040	AA	695 (66,3)	347 (66,2)	348 (66,4)	0,332	1	0,948	0,161	1	0,26	0,067
		CA	310 (29,6)	160 (30,5)	150 (28,6)							
		CC	43 (4,1)	17 (3,3)	26 (5,0)							
		A	0,811	0,815	0,807							
		C	0,189	0,185	0,193							
rs7096169 BORCS7	10:102858938	AA	378 (36,1)	179 (34,2)	199 (38,0)	0,249	1	0,199	0,524	1	0,026	0,633
		GA	531 (50,7)	279 (53,2)	252 (48,1)							
		GG	139 (13,2)	66 (12,6)	73 (13,9)							
		A	0,614	0,608	0,62							
		G	0,386	0,392	0,38							

0,38 (G)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>		
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p			
rs12780116 CNNM2	10:103062189	GG	856 (81,6)	433 (82,6)	423 (80,7)	0,668	1		0,466	0,498			
		AG	180 (17,2)	86 (16,4)	94 (17,9)							0,425	0,562
		AA	12 (1,2)	5 (1,0)	7 (1,4)								1
		G	0,903	0,908	0,897								
		A	0,097	0,092	0,103								
rs4523689 OR10A6	11:7929250	AA	378 (36,1)	187 (35,7)	191 (36,0)	0,105	1		0,452	0,057	0,08 (A)		
		GA	493 (47,0)	260 (49,6)	233 (44,5)							0,797	0,058
		GG	177 (16,9)	77 (14,7)	100 (19,1)								1
		A	0,596	0,605	0,587								
		G	0,404	0,395	0,413								
rs17477949 MICAL2	11:12197656	CC	468 (44,7)	233 (44,5)	235 (44,8)	0,508	1		0,245	0,913	0,40 (G)		
		TC	452 (43,1)	221 (42,2)	231 (44,1)							0,901	0,259
		TT	128 (12,2)	70 (13,3)	58 (11,1)								1
		C	0,662	0,656	0,669								
		T	0,337	0,344	0,331								
rs10834489 LUZP2	11:24816255	CC	514 (49,0)	256 (48,9)	258 (49,2)	0,724	1		0,028	0,289	0,20 (T)		
		TC	418 (39,9)	206 (39,3)	212 (40,5)							0,902	0,431
		TT	116 (11,1)	62 (11,8)	54 (10,3)								1
		C	0,69	0,685	0,695								
		T	0,31	0,315	0,305								

0,37 (T)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs1304100 BDNF	11:27550056	AA	503 (48,0)	250 (47,7)	253 (48,3)	0,37	1	0,203	0,927	0,381	
		GA	447 (42,7)	231 (44,1)	216 (41,2)		0,853				
		GG	98 (9,3)	43 (8,2)	55 (10,5)		1				
		A	0,693	0,698	0,689						
		G	0,307	0,302	0,311						
rs1013442 BDNF	11:27557399	AA	629 (60,0)	314 (59,9)	315 (60,1)	0,837	1	0,583	0,701	0,495	0,29 (G)
		TA	363 (34,6)	184 (35,1)	179 (34,2)		0,95				
		TT	56 (5,4)	26 (5,0)	30 (5,3)		1				
		A	0,773	0,775	0,772						
		T	0,227	0,225	0,228						
rs879048 BDNF	11:27617387	AA	582 (55,5)	286 (54,6)	296 (56,5)	0,777	1	0,611	0,805	0,814	0,18 (T)
		AC	400 (38,2)	203 (38,7)	197 (37,6)		0,534				
		CC	66 (6,3)	35 (6,7)	31 (5,9)		1				
		A	0,746	0,74	0,753						
		C	0,254	0,26	0,247						
rs4074134 BDNF	11:27625738	CC	667 (63,7)	332 (63,4)	335 (63,9)	0,5	1	0,242	0,365	0,176	0,32 (C)
		TC	344 (32,8)	170 (32,4)	174 (33,2)		0,921				
		TT	37 (3,5)	22 (4,2)	15 (2,9)		1				
		C	0,801	0,796	0,805						
		T	0,199	0,204	0,195						

0,25 (T)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>		
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p			
rs4923457 BDNF	11:27627033	AA	667 (63,7)	331 (63,2)	336 (64,1)	0,5	1		0,365	0,176			
		TA	344 (32,8)	171 (32,6)	172 (32,8)							0,847	0,242
		TT	37 (3,5)	22 (4,2)	16 (3,1)								1
		A	0,801	0,796	0,805								
		T	0,199	0,204	0,195								
rs4923460 BDNF	11:27635242	GG	667 (63,7)	332 (63,4)	335 (63,9)	0,61	1		0,454	0,283			
		TG	343 (32,7)	170 (32,4)	174 (33,2)							0,748	0,322
		TT	38 (3,6)	22 (4,2)	15 (2,9)								1
		G	0,8	0,795	0,805								
		T	0,199	0,205	0,195								
rs6265 BDNF	11:27658369	CC	754 (72,0)	369 (70,4)	385 (73,5)	0,45	1		0,66	0,601			
		TC	272 (25,9)	142 (27,1)	130 (24,8)							0,272	0,389
		TT	22 (2,1)	13 (2,5)	9 (1,7)								1
		C	0,849	0,84	0,859								
		T	0,151	0,16	0,141								
rs6484320 BDNF	11:27681641	AA	698 (66,6)	341 (65,1)	357 (68,1)	0,309	1		0,925	0,618			
		AT	314 (30,0)	161 (30,7)	153 (29,2)							0,296	0,175
		TT	36 (3,4)	22 (4,2)	14 (2,7)								1
		A	0,816	0,804	0,827								
		T	0,184	0,196	0,173								

0,25 (T)  
0,25 (T)  
0,20 (T)  
0,25 (T)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs10836358 SLC1A2	11:35265953	TT	731 (69,7)	362 (69,1)	369 (70,4)	0,866	1	0,711	0,775	0,904	
		CT	287 (27,4)	146 (27,9)	141 (26,9)		0,639				
		CC	30 (2,9)	16 (3,0)	14 (2,7)		1				
		T	0,834	0,83	0,839						
		C	0,166	0,17	0,161						
rs4938015 ANKK1	11:113393922	CC	375 (35,8)	187 (35,7)	188 (35,9)	0,75	1	0,485	0,237	0,72	0,11 (C)
		CT	519 (49,5)	264 (50,4)	255 (48,6)		0,949				
		TT	154 (14,7)	73 (13,9)	81 (15,5)		1				
		C	0,605	0,609	0,602						
		T	0,395	0,391	0,398						
rs7313149 GRIN2B	12:13675353	TT	690 (65,8)	350 (66,8)	340 (64,9)	0,417	1	0,33	0,085	0,039	0,47 (T)
		CT	331 (31,6)	158 (30,2)	173 (33,0)		0,515				
		CC	27 (2,6)	16 (3,0)	11 (2,1)						
		T	0,816	0,819	0,814						
		C	0,184	0,181	0,186						
rs2292239 ERBB3	12:56088396	GG	503 (48,0)	254 (48,5)	249 (47,5)	0,479	1	0,227	0,271	0,152	0,21 (C)
		GT	435 (41,5)	221 (42,2)	214 (40,8)		0,757				
		TT	110 (10,5)	49 (9,3)	61 (11,7)		1				
		G	0,687	0,696	0,679						
		T	0,313	0,304	0,321						

0,30 (T)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>		
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p			
rs933006 TRPC4	13:37776056	GG	363 (34,6)	191 (36,5)	172 (32,8)	0,464	1		0,111	0,452			
		AG	486 (46,4)	237 (45,2)	249 (47,5)							0,218	0,581
		AA	199 (19,0)	96 (18,3)	103 (19,7)							1	
		G	0,578	0,591	0,566								
		A	0,422	0,409	0,434								
rs1539157 PJA1	13:89977521	AA	379 (36,2)	177 (33,8)	202 (38,6)	0,195	1		0,971	0,272	0,40 (A)		
		GA	502 (47,9)	265 (50,6)	237 (45,2)							0,108	0,8
		GG	167 (15,9)	82 (15,6)	85 (16,2)							1	
		A	0,601	0,591	0,612								
		G	0,399	0,409	0,388								
rs8009082 TRIM9	14:51032626	CC	708 (67,6)	342 (65,3)	366 (69,9)	0,177	1		0,323	0,078	0,42 (G)		
		AC	301 (28,7)	164 (31,3)	137 (26,1)							0,113	0,624
		AA	39 (3,7)	18 (3,4)	21 (4,0)							1	
		C	0,819	0,809	0,829								
		A	0,181	0,191	0,171								
rs2268983 ACTN1	14:68941980	AA	340 (32,4)	172 (32,8)	168 (32,1)	0,891	1		0,399	0,46	0,13 (A)		
		AG	502 (47,9)	252 (48,1)	250 (47,7)							0,792	0,641
		GG	206 (19,7)	100 (19,1)	106 (20,2)							1	
		A	0,564	0,569	0,559								
		G	0,436	0,431	0,441								

0,31 (G)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs557899 SEMA6D	15:47351598	AA	297 (28,3)	152 (29,0)	145 (27,7)	0,702	1		0,608	0,564	
		CA	514 (49,1)	259 (49,4)	255 (48,7)						
		CC	237 (22,6)	113 (21,6)	124 (23,6)						
		A	0,529	0,537	0,52						
		C	0,471	0,463	0,48						
rs9788682 HYKK	15:78510244	GG	495 (47,2)	244 (46,6)	251 (47,9)	0,107	1		0,804	0,16	
		AG	453 (43,2)	220 (42,0)	233 (44,5)						
		AA	100 (9,6)	60 (11,4)	40 (7,6)						
		G	0,688	0,676	0,701						
		A	0,312	0,324	0,299						
rs7163730 HYKK	15:78522339	AA	447 (42,7)	223 (42,5)	224 (42,7)	0,437	1		0,92	0,384	
		GA	476 (45,4)	232 (44,3)	244 (46,6)						
		GG	125 (11,9)	69 (13,2)	56 (10,7)						
		A	0,654	0,647	0,66						
		G	0,346	0,353	0,34						
rs684513 CHRNA5	15:78566058	CC	502 (47,9)	244 (46,6)	258 (49,3)	<b>0,037</b>	1		0,573	0,323	
		GC	441 (42,1)	215 (41,0)	226 (43,1)						
		GG	105 (10,0)	65 (12,4)	40 (7,6)						
		C	0,689	0,671	0,708						
		G	0,311	0,329	0,292						

Continua



## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs16969968 CHRNA5	15:78590583	GG	580 (55,4)	287 (54,8)	293 (55,9)	0,928	1	>0,999	0,189	0,446	0,15 (A)
		AG	410 (39,1)	208 (39,7)	202 (38,6)		0,709				
		AA	58 (5,5)	29 (5,5)	29 (5,5)		1				
		G	0,749	0,746	0,752						
		A	0,251	0,254	0,248						
rs1051730 CHRNA5- CHRNA3- CHRNA4	15:78601997	GG	559 (53,4)	275 (52,5)	284 (54,2)	0,85	1	0,79	0,057	0,206	0,17 (A)
		AG	429 (40,9)	218 (41,6)	211 (40,3)		0,577				
		AA	60 (5,7)	31 (5,9)	29 (5,5)		1				
		G	0,736	0,733	0,743						
		A	0,264	0,267	0,257						
rs938682 CHRNA3	15:78604205	AA	422 (40,3)	209 (39,9)	213 (40,7)	0,252	1	0,102	0,997	0,338	0,40 (G)
		AG	486 (46,4)	236 (45,0)	250 (47,7)		0,801				
		GG	140 (13,3)	79 (15,1)	61 (11,6)		1				
		A	0,635	0,624	0,645						
		G	0,365	0,376	0,355						
rs216195 SMG6	17:2299873	TT	535 (51,0)	257 (49,0)	278 (53,0)	0,345	1	0,829	0,359	0,143	0,40 (G)
		GT	419 (40,0)	221 (42,2)	198 (37,8)		0,195				
		GG	94 (9,0)	46 (8,8)	48 (9,2)		1				
		T	0,71	0,701	0,719						
		G	0,29	0,299	0,281						

0,40 (G)  
Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs758642	17:3883613	GG	485 (46,3)	238 (45,4)	247 (47,1)	0,847	1		0,689	0,836	
CAMKK1		AG	460 (43,9)	233 (44,5)	227 (43,3)		0,577	0,756			
		AA	103 (9,8)	53 (10,1)	50 (9,6)			1			
		G	0,682	0,677	0,688						
		A	0,318	0,323	0,312						0,30 (A)
rs11082304	18:23141009	GG	399 (38,1)	207 (39,5)	192 (36,6)	0,296	1		0,917	0,63	
CABLES1		TG	494 (47,1)	248 (47,3)	246 (47,0)		0,34	0,139			
		TT	155 (14,8)	69 (13,2)	86 (16,4)			1			
		G	0,616	0,632	0,601						
		T	0,384	0,368	0,399						0,40 (T)
rs3733829	19:40804666	AA	443 (42,3)	224 (42,8)	219 (41,8)	0,92	1		0,087	0,203	
EGLN2		GA	457 (43,6)	228 (43,5)	229 (43,7)		0,755	0,723			
		GG	148 (14,1)	72 (13,7)	76 (14,5)			1			
		A	0,641	0,645	0,636						
		G	0,359	0,355	0,364						0,30 (G)
rs3865453	19:40832651	CC	822 (78,4)	410 (78,2)	412 (78,6)	0,599	1		0,539	0,779	
RAB4B		TC	210 (20,1)	104 (19,9)	106 (20,2)		0,881	0,316			
		TT	16 (1,5)	10 (1,9)	6 (1,2)			1			
		C	0,885	0,882	0,887						
		T	0,115	0,118	0,113						0,14 (T)

Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs56113850 CYP2A6- CYP2B6	19:40847202	TT	236 (22,5)	117 (22,3)	119 (22,7)	0,683	1		0,708	0,776	
		CT	529 (50,5)	271 (51,7)	258 (49,2)		0,882	0,444			
		CC	283 (27,0)	136 (26,0)	147 (28,1)			1			
		T	0,478	0,482	0,473						
		C	0,522	0,518	0,527						0,46 (C)
rs8102683 CYP2A6	19:40857860	CC	606 (57,8)	306 (58,4)	300 (57,2)	0,526	1		0,715	0,583	
		CT	379 (36,2)	183 (34,9)	196 (37,4)		0,707	0,363			
		TT	63 (6,0)	35 (6,7)	28 (5,3)			1			
		C	0,759	0,759	0,76						
		T	0,241	0,241	0,24						0,25 (T)
rs910083 DNMT3B	20:32790884	CC	353 (33,7)	183 (35,0)	170 (32,5)	0,394	1		0,231	0,913	
		CA	494 (47,1)	236 (45,0)	258 (49,2)		0,396	0,48			
		AA	201 (19,2)	105 (20,0)	96 (18,3)			1			
		C	0,573	0,574	0,571						
		A	0,427	0,426	0,429						0,27 (A)
rs2273500 CHRNA4	20:63355597	TT	767 (73,2)	369 (70,4)	398 (76,0)	0,127	1		0,85	0,906	
		CT	260 (24,8)	143 (27,3)	117 (22,3)		<b>0,037</b>	<b>0,043</b>			
		CC	21 (2,0)	12 (2,3)	9 (1,7)			1			
		T	0,856	0,841	0,871						
		C	0,144	0,159	0,129						0,18 (C) Continua

## Tabelas suplementares

**Tabela 2 Suplementar** – Descrição dos polimorfismos da amostra do estudo em associação com tabagismo através dos modelos genéticos, com comparação das frequências genotípicas e alélicas entre população geral, casos (fumantes) e controles (nunca fumantes). Há também descrição da análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg e das frequências dos alelos polimórficos disponíveis em bancos de dados públicos (frequência do menor alelo – MAF) n=1048 - continuação

Polimorfismo Gene	Coordenada genômica <sup>1</sup>	Genótipos	Frequência dos genótipos e alelos			Modelos Genéticos			Equilíbrio de Hardy-Weinberg		% MAF <sup>2</sup>
			População geral n(%)	Casos n (%)	Controles n (%)	Genótipo p	Dominante p	Recessivo p	População geral p	Controles p	
rs6320 COMT	22:19963748	GG	377 (36,0)	183 (34,9)	194 (37,0)	0,323	1	0,137	0,533	0,882	0,37 (A)
		AG	495 (47,2)	244 (46,6)	251 (47,9)		0,479				
		AA	176 (16,8)	97 (18,5)	79 (15,1)		1				
		G	0,596	0,582	0,61						
		A	0,404	0,418	0,39						
rs202664 TOB2	22:41417882	TT	565 (53,9)	284 (54,2)	281 (53,6)	0,94	1	0,826	0,069	0,302	0,23 (C)
		TC	393 (37,5)	194 (37,0)	199 (38,0)		0,853				
		CC	90 (8,6)	46 (8,8)	44 (8,4)		1				
		T	0,727	0,727	0,726						
		C	0,273	0,273	0,274						

1. <http://www.ensembl.org/index.html>; 2. frequência do menor alelo.

Conclusão