

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**UM ESTUDO DO POLIMORFISMO 5HT2A COMO ELO ENTRE TABAGISMO E
DEPRESSÃO**

Ana Maria Bellani Migott

Tese de doutorado apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor, pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração Clínica Médica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador. Profº Dr. José Miguel Chatkin

Co-orientador Dra. Denise Machado

Porto Alegre

2007

M636e Migott, Ana Maria Bellani

Um estudo do polimorfismo 5HT2A como elo entre tabagismo e depressão / Ana Maria Bellani Migott; orient. José Miguel Chatkin; co-orient. Denise Machado. Porto Alegre: PUCRS, 2007.

153 f.: il. tab. graf.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Médica .

1. POLIMORFISMO (GENÉTICA). 2. RECEPTORES DE SEROTONINA. 3. DEPRESSÃO. 4. TABAGISMO. 5. RECEPTOR 5-HT2A DE SEROTONINA . 6. ESTUDOS TRANSVERSAIS. 7. MÉTODO DUPLO-CEGO. I. Chatkin, José Miguel. II. Machado, Denise. III. Título.

C.D.D. 613.85

C.D.U. 613.84:616.89-008.454(043.2)

N.L.M. WM 290

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**UM ESTUDO DO POLIMORFISMO 5HT2A COMO ELO ENTRE TABAGISMO E
DEPRESSÃO**

Ana Maria Bellani Migott

Tese de doutorado apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor, pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em 27 de março de 2007.

*Dedico este trabalho ao meu filho GUSTAVO,
por ter vindo a este mundo trazendo-me muito carinho,
amor e esperança e por estar sempre junto a mim,
estimulando toda esta caminhada e pelos momentos de ausência.
A quem muito me dá alegrias e ajuda em meus afazeres*

*A meus adorados pais Gentil e Pierina,
Aos meus irmãos Eli, Maria Antonieta,
José Pedro e Gentil Filho.*

AGRADECIMENTOS

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a minha trajetória, para minha construção neste doutorado. Seja por gesto, palavra, pensamento ou intenção.

À **Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**, através do **Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde**, pela oportunidade de realizar esse aprofundamento em minha vida acadêmica e profissional.

À **Universidade de Passo Fundo**, pelo apoio e crédito dados aos seus docentes, para que busquem sempre aperfeiçoamento.

Ao meu orientador, **Dr José Miguel Chatkin**, por orientar, estimular, respeitar, apoiar, guiar, compreender, valorizar e pela possibilidade de convívio.

Aos **colegas e professores do doutorado**, que trocaram experiências, transmitiram coragem, amor, estímulo e esperança.

À secretária **Sônia Aparecida da Silva Mantovane**, pelo carinho, amizade, compreensão e ajuda. Sempre com comprometimento eficaz para resolver e dirimir barreiras.

À Secretária **Maria Eloá Coimbra**, pela sua delicadeza, disposição e presteza em agilizar meus contatos com o orientador. À sua filha, com quem tive a oportunidade de conviver alguns meses no Ambulatório de Cessação de Tabagismo da PUC.

À minha professora, colega e amiga **Lorena Geib**, pelo incentivo a vir a essa pós-graduação. A gratidão em me acompanhar em nossas viagens de Passo Fundo a Porto Alegre.

Aos **atores deste estudo**, sem o qual ele não seria possível, minha gratidão pelo despojamento e comprometimento com a ciência e saúde da comunidade, através de sua solidariedade voluntária na doação de sangue ao Hemopasso e a esta pesquisa.

Aos acadêmicos **Enrique, Stevan Aline, Lucélia e Juliana** pela valorosa ajuda na coleta dos dados. Também pelo comprometimento ao estudo. Pela brilhante organização da campanha entre os alunos da UPF na doação de sangue ao Hemopasso.

Aos **membros da banca**, pelas sugestões, críticas construtivas e pela disponibilidade de participar.

À **Dra Denise Cantarelli Machado**, pela sua co-orientação e a todos os funcionários e acadêmicos do Laboratório de Pneumologia do Instituto de Pesquisa Biomédicas do Hospital São Lucas da PUC-RS.

Ao **Dr. Mário Wagner**, pelo belo trabalho na questão da estatística.

À bibliotecária **Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia**, pela atenção e carinho.

À **Secretaria Municipal de Saúde de Passo Fundo**, por permitir que a pesquisa fosse realizada no Hemopasso.

Aos **funcionários do Hemopasso** e as minhas colegas enfermeiras pelos serviços prestados, pela presteza e atenciosidade, durante as situações nas quais se fizeram necessários ou quando solicitados.

Ao médico e amigo **Júlio Stobbe**, que me incentivou e apoiou inicialmente possibilitando a coleta de dados no Hemopasso e sendo sempre parceiro .

Ao **Euvaldo**, por compreender a distância.

À **Dianete, Denise e Nedi**, pelo constante estímulo, carinho, estimulando-me em toda esta caminhada.

Ao **Luiz**, por ter me apoiado.

À **Luciane**, pela ajuda na formatação da tese.

Aos meus **clientes** de consultório, por permitirem e compreenderem as trocas de horários e afastamentos.

A **Deus**, pela vida.

RESUMO

Objetivo: Verificar a relação entre o polimorfismo genético 5HT2A, tabagismo e depressão.

Métodos: Através de um delineamento transversal, duplo-cego, foram selecionados, no período de outubro 2004 a março de 2005, 738 sujeitos de ambos os sexos, com idade ≥ 18 e ≤ 65 anos, doadores de sangue em Passo Fundo, Brasil. Os participantes respondiam a um questionário padronizado, *Beck Depression Inventory Scale* (BDI), *Fagerström Test for Nicotine Dependence*. O polimorfismo 5HT2A foi estudado por PCR. Foram utilizadas medidas descritivas e analíticas para a determinação das frequências gênicas e genótípicas. Os dados contínuos foram analisados pelo T-test; os categóricos, pelo teste exato de Fisher, *odds ratio* e intervalos de confiança. O nível de significância foi de 5%. Os dados foram plotados a partir da criação de banco de dados no programa estatístico SPSS versão 11.01.

Resultados: Da amostra total, 55,6% (n=410) eram homens. A média de idade da população estudada foi $33,2 \pm 10,8$ anos. A prevalência de tabagismo foi de 28,3% e de pessoas com $BDI \geq 15$ foi de 10,8%. O alelo de maior frequência encontrado foi o TC (53,3%). Frequência total dos alelos foi de 19,2% para CC, 53,3% para o TC e 27,5% para o TT. ($p=0,49$). Não houve diferença significativa na prevalência de tabagismo entre os sexos ($p=0,09$). Os dados mostram uma distribuição homogênea dos genótipos entre os grupos no efeito de dose. A linearidade do efeito do genótipo em homens indica leve tendência de os homens com depressão e genótipo TT terem maior ocorrência de tabagismo, embora sem significância estatística (OR=2,8; $p=0,12$). Para as mulheres, a relação da associação da depressão ao ato de fumar fica mais evidente em todos os genótipos (OR=3,3; $p<0,01$). Quando se testou a interação entre sexo e depressão em modelo de regressão logística, o impacto da sintomatologia depressiva para o ato de fumar parece ser maior entre as mulheres (OR 2,92) do que entre os homens (OR 1,16), sem significância estatística ($p=0,098$). A depressão pareceu ser fator associado ao tabagismo em mulheres. O polimorfismo 5HT2A, com seus genótipos CC, TC e TT, não parece estar associado com o tabagismo. Em relação ao impacto do gene para o tabagismo, tanto entre homens como em mulheres, não foi encontrada relação estatisticamente significativa (respectivamente $p=0,48$ e $p=0,32$).

Conclusão: A frequência de tabagismo entre os homens foi maior do que entre as mulheres. A prevalência de tabagismo entre as mulheres com depressão é maior do que nas mulheres não deprimidas e do que em homens com ou sem depressão. O efeito da depressão na associação para o tabagismo é maior entre as mulheres do que entre os homens. O polimorfismo 5HT2A mostrou associação com depressão, mas não

com tabagismo. Não houve maior frequência de fumantes em relação aos não-fumantes entre os indivíduos portadores dos alelos TT, TC e CC.

Palavras-Chave: Tabaco. Receptores de Serotonina. Sintomas Depressivos. Polimorfismo genético.

ABSTRACT

Objective: The objective was to determine the relationship among the genetic polymorphism 5HT2A, smoking and depression. **Methods:** A double-blind cross-sectional design was used to select, during the period of October, 2004 to March, 2005, 738 subjects of both sexes, with ages ≥ 18 and ≤ 65 anos, who were blood donors in Passo Fundo, Brazil. The participants filled out a standardized questionnaire, the Beck Depression Inventory Scale (BDI), and the Fagerström Test for Nicotine Dependence. The 5HT2A polymorphism was studied by PCR. Descriptive and analytical measurements were used to determine allelic and genotypic frequencies. The continuous data were evaluated using the T-test, while the categories were evaluated using Fisher's exact test, odds ratio and confidence intervals. The level of significance was set at 5%. The data were plotted from the formation of a databank using the statistics program SPSS version 11.01. **Results:** Of the total sample, 55.6% (n=410) were males. The mean age of the population studied was 33.2 ± 10.8 years. The prevalence of smoking was 28.3%, and the percentage of individuals with a $BDI \geq 15$ was 10.8%. The most frequent allele found was TC (53.3%). The total frequency of the alleles was 19.2% for CC, 53.3% for TC and 27.5% for TT ($p=0.49$). There was no significant difference in the prevalence of smoking between the sexes ($p=0.09$). The data showed a homogeneous distribution of the genotypes but not among groups in dose effect. The linearity of the effect of genotype in men indicates a slight tendency of men with depression and the TT genotype to have a greater incidence of smoking, albeit not statistically significant (OR=2.8; $p=0.12$). For women, the relationship between depression and smoking is more evident for all the genotypes ($p < 0.01$). When the interaction between sex and depression was tested in a logistic regression model, the impact of depressive symptomatology on smoking appears to be greater among women (OR 2.92) than men (OR 1.16), without statistical significance ($p=0.098$). Depression appears to be a factor associated with smoking in women. The 5HT2A polymorphism with its genotypes CC, TC and TT does not appear to be associated with smoking. The impact of this gene on smoking among both men and women was not found to be statistically significant (respectively $p=0.48$ and $p=0.32$). **Conclusion:** The frequency of smoking among males was greater than among women. The prevalence of smokers was greater among women with depression than among non-depressed women or in males with and without depression. The effect of depression on inducing smoking was greater among women than males. The 5HT2A polymorphism showed an association with depression, but

not with smoking. There was no greater frequency of smokers among individuals bearing the TT, TC and CC alleles.

Key words: Tobacco. Serotonin receptors. Depressive symptoms. Genetic polymorphism.

Lista de Tabelas e Figuras

Tabela 1-	Descrição dos grupos conforme variáveis demográficas, socioeconômicas, comportamentais e genéticas	62
Tabela 2-	Descrição dos hábitos tabágicos no grupo.....	64
Tabela 3 -	Frequência observada de hábito tabágico declarado em relação à distribuição de genótipos estratificados segundo sexo.....	65
Tabela 4 -	Frequência observada de hábito tabágico declarado segundo sexo estratificado por genótipo e comparação do desfecho (hábito tabágico) entre genótipo e sexo.....	66
Tabela 5 -	Frequência observada de BDI ≥ 15 declarado segundo sexo estratificado por genótipo e comparação do desfecho entre genótipo e sexo.....	67
Tabela 6 -	Frequência observada de hábito tabágico declarado segundo nível de BDI estratificado por sexo e genótipo com <i>odds ratio</i> e seus respectivos intervalos de confiança.....	69
Tabela 7 -	Frequência observada de hábito tabágico declarado e sua associação com diversos fatores selecionados em modelo de regressão logística.....	72
Figura 1	Visualização do produto da digestão com a enzima Hpa II para determinação do genótipo do gene 5-HT2A após eletroforese em gel de agarose a 2% contendo brometo de etídio e visualizada sob luz ultravioleta.....	61
Figura 2 -	Frequência observada de hábito tabágico declarado entre homens segundo genótipo estratificado por sintomatologia depressiva.....	70
Figura 3-	Frequência observada de hábito tabágico declarado entre as mulheres segundo genótipo estratificado por sintomatologia depressiva.....	71

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AC – Antes de Cristo

BDI - Beck Depression Inventory

CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

CID-10 - Décima Classificação Internacional de Doenças(Código Internacional de Doenças)

DALY -Disability Adjusted Life Year

DSM- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECA - Epidemiologic Catchment Área

EUA – Estados Unidos da América

NCS- National Comorbidity Survey

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR - Odds Ratio

PLATINO- Estudio Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar

PNAD- Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios

PCR/RFLP - Polimerase Chain Reaction ou Restriction Fragment Length Polymorphism

SNC- Sistema Nervoso Central

SPAs- Substâncias Psicoativas

SPSS -Computer Program Version 11.01–Statistical Package for Social Sciences

SSRIs - Inibidores da Receptação da Serotonina

5HT –5 Hidroxitriptamina ou 5-hydroxytryptamine

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	14
1.1 Estrutura do Trabalho	14
2 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Introdução	16
2.1.1 Considerações iniciais	16
2.2 Tabagismo	20
2.2.1 Esboço Histórico	20
2.2.2 Dados Gerais sobre Tabagismo e Doenças tabaco-relacionadas.....	24
2.2.3 A Nicotina	27
2.3 Depressão0.....	29
2.3.1 Esboço Histórico	30
2.3.2 Transtorno de Humor: depressão.....	32
2.3.3 Dados Gerais sobre Depressão	31
2.4 Relação entre Depressão e Tabagismo	37
2.5 Depressão, Tabagismo e Genética.....	41
2.5.1 O polimorfismo 5HT2A	44
3 HIPÓTESES E OBJETIVOS	47
3.1 Hipóteses do Estudo	47
3.2 Objetivos.....	47
3.2.1 Objetivo Geral	47
3.2.2 Objetivos Específicos	47
4 PARTICIPANTES, MATERIAL E MÉTODOS0.....	49
4.1 Variáveis Dependentes	50
4.1.1 Tabagismo; indivíduo fumante.....	50
4.1.2 Depressão; indivíduo deprimido.....	50
4.1.3 Polimorfismo Genético 5HT2A.	50
4.2 Variáveis Independentes.....	51
4.2.1.Características dos indivíduos	51
4.2.1.1 Variáveis demográficas	51
4.2.1.2 Variáveis relacionadas ao tabagismo.....	51
4.3 Amostra	51
4.4 Critérios de inclusão no estudo.....	51
4.5 Critérios para exclusão do estudo.....	51
4.6 Delineamento do estudo	52
4.7 Período de realização do estudo	52
4.8 Obtenção dos dados	52
4.8.1. Instrumentos	52
4.8.1.1 Questionário-padrão	52
4.8.1.2 Escala de Beck.....	53
4.8.1.3 Teste de Fagerström	53
4.9 Etapa Laboratorial	54
4.9.1 Extração do DNA genômico.....	54
4.9.2 Reação de amplificação do gene 5-HT2A.....	55

4.9.2.1 Genotipagem do gene 5HTR2A pela técnica de RFLP/PCR (Restriction Fragment Length Polymorphism):	55
4.10 Cegamento do estudo	55
4.11 Análises Estatísticas	56
4.11.1 Cálculo de tamanho da amostra.....	56
4.11.2 Dados colhidos pelos instrumentos	56
4.11.3 Dados obtidos pela coleta de sangue	56
4.12 Aspectos Éticos	57
4.13 Consentimento	58
4.13.1 Das instituições:.....	58
4.13.2 Dos sujeitos	58
4.14 Benefícios	58
4.15 Propriedade intelectual dos dados e divulgação dos resultados	58
5 RESULTADOS 0.....	59
5.1 Características Basais 0.....	59
5.2 Dados Referentes ao Tabagismo e 5HT2A	63
6 DISCUSSÃO	74
6.1 Características Basais	74
6.2 Dados sobre tabagismo e 5HT2A.....	82
6.3 Considerações Finais	86
7 CONCLUSÕES.....	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 0.....	88
ANEXO A – Critérios do HEMOPASSO para doação de Sangue	113
ANEXO B – Questionário Geral	117
ANEXO C – Inventário de Depressão de Beck (BDI)	119
ANEXO D - Teste de Dependência de Nicotina De Fagerström	124
ANEXO E – Aprovação do Comitê de Ética	126
ANEXO F - Autorização da Secretaria Municipal de Saúde	127
ANEXO G – Carta Informativa.....	138
ANEXO H – Termo de Consentimento Informado.....	130
ANEXO I – Artigo Um estudo do polimorfismo 5HT2A como elo de ligação entre tabagismo e depressão.....	131

CAPÍTULO 1

1 APRESENTAÇÃO

1.1 Estrutura do Trabalho

Este trabalho é o resultado de um estudo que buscou associação entre o polimorfismo 5HT2A o tabagismo e a depressão. O tabagismo é explicado por diversos fatores causais, entre os quais os genéticos e emocionais, que serão aqui abordados.

Esta seção tem como objetivo situar o leitor nos passos deste estudo, o qual é composto por seis partes. A primeira parte introduz a temática, sob a denominação, Considerações Iniciais, na segunda é apresentado um esboço histórico sobre o tabagismo, com alguns aspectos da trajetória geográfica, da introdução do tabaco pelos continentes e também sobre a depressão, buscando a relação histórica entre os dois itens.

A parte três refere-se à conceituação e epidemiologia do tabagismo, da depressão e do polimorfismo em questão. Na seção quatro buscou-se uma revisão sobre a associação entre tabagismo, depressão e genética e, na seção cinco, apresenta-se o percurso metodológico empreendido no decorrer do estudo, explicando os caminhos percorridos para o desenvolvimento da pesquisa e buscando o alcance dos objetivos propostos.

Na etapa seis destaca-se a discussão dos achados à luz da literatura atual pertinente. Por último, são apresentadas as conclusões, as considerações finais e as recomendações para investigações futuras

CAPÍTULO 2

2 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Introdução

2.1.1 Considerações iniciais

Para que se possa entender e fundamentar teoricamente o estudo, é importante rever, analisar e discutir informações já publicadas sobre o assunto. É sobre isso que trata o presente capítulo. Procurou-se selecionar os estudos que pudessem sustentar teoricamente a investigação e levar à compreensão do problema em questão.

O consumo de substâncias psicoativas (SPAs) é uma característica comum a populações da maioria dos países^{1,2}, inclusive à do Brasil, sendo o tabaco e o álcool as mais utilizadas.^{3,4,5,6}

As SPAs têm a capacidade de produzir alterações no funcionamento do sistema nervoso central (SNC), modificando o comportamento dos indivíduos que delas fazem uso.^{7,8} As substâncias contidas na fumaça do cigarro, além disso, lesam praticamente todos os órgãos, sistemas e aparelhos do organismo, colocando em risco a saúde de quem a ela está exposto.⁸ Entre os fatores desencadeantes do uso de SPAs, em geral, encontram-se as emoções, os sentimentos associados a intensos sofrimentos psíquicos, como a depressão, a culpa, a ansiedade exagerada e a baixa auto-estima. Somam-se, ainda, o fácil acesso a essas

substâncias, o seu custo baixo, a repressão apenas parcial à distribuição clandestina, o modismo de seu uso como forma de resolver ou aliviar os problemas, os fatores sócio-econômicos e o afrouxamento das normas sociais e morais.^{9,10} O consumo dito “socializado” de algumas drogas, tais como tabaco, álcool e alguns psicofármacos, é induzido e incentivado pela propaganda, encarado como produto a ser comercializado.^{11,12}

Essas variáveis atuam simultaneamente para influenciar a tendência de determinada pessoa passar de experimentador para usuário eventual ou para tornar-se dependente, resultando em interação entre o agente (droga), hospedeiro (usuário) e o ambiente (modelo de Nowlis).¹³ Esse processo de evolução para a dependência da droga, no caso a tabágica, portanto, envolve fatores ambientais, biológicos, psicológicos e sociais. Acredita-se, mais recentemente, que tenha contribuição genética e que esta seja bastante significativa.¹⁴

O uso de SPAs é apontado como uma tentativa enganosa de "cura" para encobrir um projeto suicida do usuário. As doenças mentais, a drogadição, as sociopatias (criminalidade e a violência), a competição, a inveja, a gula e a solidão estão presentes nesse agravo de saúde¹⁵. Estudos têm fortalecido esta posição, demonstrando que essa relação também existe entre tabagismo e enfermidades psiquiátricas.^{16,17,18}

O poder de adição da nicotina é muito alto.^{7,8} Das pessoas que experimentam tabaco, 31,9% tornar-se-ão adictos comparados a 15,4%, 16,7% e 23,1% dos que experimentam álcool, cocaína e heroína, respectivamente.¹⁹ O tabagismo constitui-se em sério problema de saúde pública, pois, comprovadamente, afeta a saúde dos fumantes, bem como a saúde dos não-fumantes (fumantes passivos), alterando o processo de viver saudável dos indivíduos.^{6,20}

No Brasil, a situação não é diferente.^{3,4,5,12} A nicotina veiculada através do cigarro, após o álcool, é a droga de uso freqüente mais difundida entre os estudantes deste país²¹. Dados do Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) no 5º Levantamento Nacional sobre Consumo de Drogas mostram que a freqüência de uso de tabaco é de 24,9% da população de 12 a 17 anos, ao passo que a de álcool é 65,2%; de maconha 5,9%; de cocaína, 2,0%; de ansiolíticos, 4,1% e ,de anfetaminas 3,7%. Neste mesmo levantamento, na região Sul do país o uso de tabaco foi de 26,1%; de álcool, 67,8%; de maconha, 8,5%; de cocaína, 1,7%; de ansiolíticos, 4,2%; de anfetamina, 4,1% , indicando que a nicotina é uma das SPAs mais consumidas entre os usuários de drogas²¹.

Apesar de os riscos que o consumo de tabaco impõe à saúde e do reconhecimento inequívoco dos malefícios da doença tabágica, seu consumo global continua aumentando, em crianças, adolescentes e adultos em países desenvolvidos ou subdesenvolvidos^{1,2,3,11,12}.

O uso de tabaco aumentou consideravelmente em muitas partes do mundo durante a segunda metade do século passado, transformando-se numa das principais causas de doenças, de mortes antecipadas e evitáveis^{1,22}. Por isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) já utiliza o termo “epidemia” há bastante tempo para referir-se à situação do consumo de tabaco na esfera mundial.¹

A partir de 1995, o Código Internacional de Doenças, em sua décima revisão (CID-10)²³, passou a enquadrar o tabagismo como entidade nosológica, já que o conjunto de características necessárias para definir uma doença, como epidemiologia, fisiopatogenia, fatores de risco, período de incubação, quadro clínico, tratamento e prognóstico, está bem determinado no tabagismo. Assim, o tabagismo foi classificado dentro do Grupo dos Transtornos Mentais e de Comportamento decorrentes do uso de substâncias psicoativas, assim representado:

Classificação Internacional de Doenças (CID-10)²³

F 17 Transtorno mentais e comportamentais devido ao fumo

F 17.2 Síndrome de dependência nicotínica

F 17.3 Estado de abstinência nicotínica

F 65.2 Efeito tóxico do tabaco e da nicotina

Z 81.2 História familiar de uso do fumo

Esta nova posição não modifica a anterior, pois a dependência tabágica permanece, além de ser vista agora como doença em si mesmo, como fator de risco para várias outras doenças. Assim, fumar tabaco é fator de risco para doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, cânceres e muitas outras.^{20,24}

A cessação do ato tabágico é difícil e, quando acontece, dá-se com muito sacrifício, seja físico, psíquico, social ou econômico.^{25,26,27,28,29,30}

Fumantes regulares, mesmo quando portadores de doenças graves tabaco-dependentes, como cardiovasculares ou neoplasias, têm dificuldades em interromper o uso do fumo. Asmáticos tabagistas também não evitam o fumo, mesmo sabendo que isso resulta em piora da doença de base, com maior declínio de sua função pulmonar e aumento das taxas de hospitalização.^{24,31} Além disso, muitas vezes os pacientes não podem contar, e/ou têm dificuldades de acesso aos serviços básicos de saúde.^{25,32} Os custos ao sistema de saúde são elevados para o tratamento do tabagismo, mas bastantes inferiores aos relacionados às doenças tabaco-relacionadas.^{25,33,34}

A dependência produzida pelo uso de tabaco, associada à depressão, ajuda a explicar as altas taxas de insucesso nas tentativas de parada do uso do fumo¹⁶. Acredita-se que uma das dificuldades para cessação ao tabagismo esteja relacionada ao sistema dopaminérgico de gratificação e reforço ativados pela nicotina^{7,8,35}. Mesmo que 80% dos fumantes expressem o desejo de abandonar o vício, apenas 35% dos pacientes tentam parar a cada ano, mas menos de 5% conseguem sucesso no seu intento sem auxílio profissional.^{25,36}

Além disso, a pouca atenção dispensada às co-morbidades psiquiátricas existentes em muitos destes usuários de SPAs também é outro fator associado ao fracasso na interrupção do fumo.³⁷ Pacientes que apresentam transtorno depressivo ou de ansiedade têm duas vezes menos sucesso na tentativa do abandono do ato tabágico que outras pessoas no geral.¹⁶

São encontrados na literatura inúmeros trabalhos para explicar as múltiplas facetas do tabagismo através de variáveis como idade de início,^{11,21,38,39} carga tabágica,^{11,12,21} resposta a tratamento,^{28,30,32,40} relações familiares e sociais,^{41,42} uso de tabaco entre os próprios profissionais de saúde,^{43,44,45} questões genéticas,^{46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60} entre outros. Embora esses estudos representem boa bagagem na produção de conhecimento nessa temática, ainda se fazem necessários mais estudos para a melhor compreensão da complicada relação entre o uso das SPAs, e mais especificamente do tabaco, com quadros depressivos, linha em que se insere o presente trabalho.

É bem reconhecida a associação entre a dependência de nicotina e depressão.^{16,17,37,61} Além disso, a sintomatologia depressiva aumenta significativamente durante a retirada do cigarro. Os sintomas de irritabilidade, impaciência, hostilidade, ansiedade, humor disfórico ou deprimido, dificuldade de concentração, pulsação alterada, aumento do apetite ou ganho de peso, considerados sintomas da privação de nicotina, atenuam-se ao fumar cigarros novamente. Então, os indivíduos repetem o ato de fumar para conseguir a recompensa dos efeitos estimuladores da nicotina no organismo, para evitar a dor da retirada ou da diminuição da quantidade inalada.^{61,62,63,64,65}

O comportamento tabágico é bastante variado quanto à sensibilização ou tolerância à nicotina, quanto à capacidade orgânica de sua metabolização, ao grau de intensidade da nicotina-dependência, à maior ou menor dificuldade de abandonar seu uso, ao momento mais precoce ou não de início, aos riscos de recaídas, entre muitas outras peculiaridades.³⁵ Essa grande variabilidade fenotípica deve-se, provavelmente, ao imenso polimorfismo genético implicado nesse processo^{46,47,48,49,50,51}.

Desse modo, a explicação da seleção de uma determinada droga de adição para ser experimentada, geralmente por um adolescente, e as circunstâncias que levaram a essa escolha podem estar no nível molecular, no estudo de genes polimórficos.⁵²

A maioria dos estudos concentra-se na rota da dopamina e, mais recentemente, o papel da serotonina (5HT) e de outros neurotransmissores começa a ser investigado.^{57,58,59,60,66,67,68,69,70,71} A serotonina é um neurotransmissor que regula algumas funções cerebrais relacionadas a comportamentos complexos, como uso de drogas (nicotina, cocaína, opiáceos) e outros, como compulsão, agressividade, ansiedade, depressão e ciclo do sono. Tem sido apontada como fator causal de dificuldades comportamentais, atuando na regulação de vários processos neurofisiológicos.

A presente pesquisa insere-se especificamente no espaço direcional do estudo de um polimorfismo genético (5HT2A) estar relacionado às dimensões comportamentais, como a ansiedade, a impulsividade e depressão^{48,53,55,57,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81}.

Considerando-se que tabagismo e depressão são situações clínicas associadas e que talvez apresentem um ou mais polimorfismos genéticos comum em sua biologia,^{48,49,55,82,83} foi delineado o estudo aqui apresentado.

2.2 Tabagismo

2.2.1 Esboço Histórico

O tabaco provém de uma planta do gênero *Nicotiana*, pertencente à família das solanáceas, sendo as mais conhecidas a *Nicotiana tabacum* e a *Nicotiana rustica*. As folhas dessa planta, quando dessecadas, constituem o fumo ou o tabaco.^{4,5}

Quando o homem pré-histórico deixou as savanas e mudou seus hábitos alimentares, passando da caça, da pesca e da coleta de frutos e sementes para o cultivo da terra, o tabaco pareceu ser uma das escolhas destes primeiros agricultores.⁴ Entretanto, o início do uso dessa planta para fumar permanece desconhecido. Uma versão afirma que é originário das Américas e a outra, que provém da Ásia.

Uma das versões teóricas cita que o uso do tabaco como fumo surgiu aproximadamente no ano 1000 a.C. nas sociedades indígenas da América Central, para uso

em rituais mágicos e religiosos e na iniciação dos pajés em cerimônias tribais.⁴ Nativos da América do Sul fumavam tabaco como estimulante para vencer a fome e o cansaço. Na América do Norte, o tabaco era mastigado ou usado como unguento e oferecido aos deuses para afastar maus espíritos. Além disso, para os indígenas norte-americanos, o cachimbo era utilizado como símbolo da paz.^{4,5}

A outra versão é de que o fumo teve origem na Ásia no século IX, usando como argumento a utilização da palavra árabe *tabbâq* para designar determinadas plantas fumadas em cachimbos. Há registros, entretanto, ainda mais antigos do uso de tabaco, na China, há cerca de cinco mil anos, quando sua fumaça era considerada purificadora. Os orientais acreditavam que o tabaco curava as feridas e as doenças.^{84,85,86}

Enfim, as razões iniciais do uso ao tabaco eram essencialmente mágico-religiosas e medicinais. A utilização desse produto com fins transcendentais nas sociedades indígenas contrasta com seu uso posterior nas sociedades urbanas, nas quais o consumo do produto está associado ao prazer, graças às propriedades estimulantes ou tranqüilizantes da nicotina^{84,85,86,87}. Dessas práticas, advêm alguns termos até hoje utilizados, como charuto (*charato* em tupi, significando meu fogo) e cigarro (de *sikkor* em idioma maia, significando fumaça).⁸⁶

A história registra também como origem do fumo a ilha de Tobago, localizada no sul do Caribe, ao largo do litoral nordeste da Venezuela. Em 1492, Cristóvão Colombo e seus marinheiros foram, possivelmente, os primeiros europeus a observarem o tabaco sendo fumado.⁴ Trinidad Tobagum foi o nome dado àquelas terras recém-descobertas por Colombo em razão de que os nativos usavam um instrumento para aspiração da fumaça, o que se chamava *tabacum*, nome originário do idioma dos índios arouaks do Haiti. Entretanto, outros pesquisadores afirmam que a razão seria a ilha do Caribe ter a forma de cachimbo.^{4,84,87}

Assim, o berço de sua disseminação para o mundo, provavelmente, foi a América.^{4,84} O uso do tabaco já era incentivado por volta de 1520, chegando entre 1556-59 à Espanha e Portugal trazido pelos marinheiros. Na França, a entrada da folha e seu uso deram-se por dois caminhos. O primeiro através de Damião Góes, ao presentear Jean Nicot, embaixador de França em Portugal, com a planta que receberia posteriormente o nome *Nicotiana tabacum* em sua homenagem, em 1737, a partir da classificação científica de Linneu. Nicot acreditava que suas folhas tinham poderes medicinais e atribuiu-lhe a cura de sua úlcera na perna e também a melhora da enxaqueca da rainha Catarina de Médici. Assim, o tabaco passou a chamar-se de erva da rainha (*Queen's Herb*), medicéia ou Catarina.^{4,84} O outro caminho que o tabaco teria feito para chegar à França foi através do retorno à Europa do frade franciscano André Thevet,

que durante sua estada no Brasil, como capelão da expedição francesa, cultivou o tabaco no mosteiro onde morava.^{4,84,86}

A tripulação de Fernão de Magalhães introduziu o hábito nas Filipinas e na Polinésia, enquanto os holandeses levaram-no para África do Sul. O tabaco foi introduzido na Inglaterra no mesmo período pelos tripulantes de navios britânicos, que levavam indígenas americanos e suprimentos à Europa. Já em 1604, o rei Jaime I da Inglaterra proibiu o uso do tabaco em território inglês, pois o considerou insalubre e imoral, publicando a *Counturblaste to Tobacco*. Esta publicação pode ser considerada a primeira das ações governamentais antitabágicas.^{4,84,87}

Nos séculos XVII e XVIII, foram produzidas tapeçarias ilustradas de cachimbos com tabaco, e pintores europeus passaram a reproduzir em suas telas personagens fumando ou aspirando rapé, retratando o charme atribuído a este novo hábito na sociedade de então. Os mais abastados utilizavam tabaqueiras sofisticadas para inalar o rapé, enquanto os mais pobres usavam o dorso do polegar da mão, flexionando-a e formando uma fosseta triangular, que nos livros de anatomia recebe, até hoje, o nome de tabaqueira anatômica.^{4,84,85,86,87}

Na Inglaterra, Sir Walter Raleigh cultivou o tabaco e consagrou o cachimbo entre a nobreza, sendo o século XVII considerado a idade de ouro do uso do cachimbo; enquanto a do charuto, no início do século XIX, e a do cigarro de papel, no século XX.^{5,84,87}

O uso de tabaco como forma de marcar determinado comportamento foi iniciado muito cedo. Esse estilo social aparece na ópera *Carmen*, de Bizet, entre outras. Mais recentemente, desde o início do século XX, a música popular, incluindo a do Brasil, tem o tabaco freqüentemente como tema. Na literatura de ficção e policial encontram-se livros com essa temática, de forma que o uso de tabaco foi sendo progressivamente evidenciado por muitos atores considerados de vanguarda, como um comportamento e estilo de vida inovador e avançado. Esses hábitos culturais tiveram grande importância na disseminação do uso do tabaco em todas as classes sociais. O fumar havia se constituído em rotina diária e toque de estilo especial nos novos hábitos sociais adquiridos pelos homens, além de afirmação de virilidade.^{4,84,85,86}

Freud tem extensa escrita sobre o tabagismo. Kant e Sartre tecem longas apologias sobre como o cigarro pode adquirir determinadas simbologias.^{5,84,85,86,87}

A valorização do tabaco pode ser percebida em determinados símbolos nacionais. Assim, estão esculpidas folhas de tabaco nas colunas do Capitólio, em Washington, DC, nos EUA. Nas armas da República do Brasil, em sua estrela central, incluem-se ramos de café e de fumo. A filatelia de mais de quarenta países mostra o tabaco como tema principal^{4,5,84,85,87}.

Mais recentemente, por estratégias da indústria tabaqueira, o tabaco foi sendo associado a eventos sócio culturais pelo mundo todo, desvelado como um dos grandes fenômenos da transculturação mundial.^{5,84,88}

A identificação da nicotina como princípio ativo da folha do tabaco ocorreu em 1809, por Vauquelin, que extraiu um composto nitrogenado denominando-o de *nicotiana*. Posselt e Teimann, em 1828, deram o nome a esse produto de *nikotin*. Em 1840, foi determinada a fórmula química bruta da nicotina (CH₁₀ H₁₄ N₂), sintetizada pela primeira vez em 1890.^{4,5}

No transcurso do século XIX e primeiras décadas do século XX, o tabaco já era consumido na forma de mascar, em rapé (inalar) e em cachimbo. Fumar não era um hábito difundido nesta época; somente a partir de 1920, o cigarro de papel passou a constituir a forma principal de consumo de tabaco em todo o mundo, graças à industrialização de sua produção.⁸⁴ Com o advento das máquinas de fabricação de cigarros nos Estados Unidos, o consumo do tabaco disparou, sobretudo após a Segunda Guerra Mundial.⁸⁹

Na maioria dos países, os homens começaram a fumar desde o início do século XX, mas as mulheres ingressaram mais tarde no tabagismo, apenas depois da Segunda Guerra Mundial, em virtude das restrições sociais de então^{4,5,84,89}. Após a divulgação das primeiras pesquisas sistemáticas sobre as doenças associadas ao tabagismo, podem-se detectar progressivamente a estabilização e posterior declínio do consumo de fumo. Entretanto, apenas na década de 1980 a Associação Psiquiátrica Americana incluiu o tabagismo em seus guias⁹⁰.

No século XX, a explosão do consumo de tabaco definiu a consolidação da potência econômica das indústrias de fumo. Tal incremento ocorreu em razão da produção de cigarros em escala industrial e de modelo agressivo de propaganda e *marketing*. Esses fatores foram decisivos para reforçar o comportamento de fumar, uma vez que o apresentaram como representação social positiva, imagem idealizada e de elevada auto-estima, beleza, sucesso e liberdade.⁴

Em 1962, o *The Royal College of Physicians* emitiu um relatório sobre tabagismo e saúde, seguido, em 1964, pelo *US Public Health Service Report*. Ambos os documentos concluíram que o uso de tabaco causava sérios problemas de saúde, incluindo câncer de pulmão. Na década de 1970, o foco dos estudiosos e governantes voltou-se para a consolidação dos conhecimentos e a divulgação dos riscos que o fumo trazia aos fumantes. Foram selecionados locais onde o uso do fumo passou a ser proibido, prática que evoluiu para a proibição quase que disseminada de seu uso em lugares públicos. A partir dos anos 80, verificou-se também que pessoas não fumantes poderiam vir a ter doenças tabaco-relacionadas se expostas à fumaça de cigarro e assemelhados.⁹⁰

A visão do comportamento de fumar cigarro de tabaco como uma dependência à droga modificou o entendimento e, mesmo, o tratamento de fumantes. Em 1988, no *Genral Surgeon Report* foi assumido, pela primeira vez em nome de um governo, que o cigarro e outras formas de tabaco geram dependência, através da nicotina, e que os processos farmacológicos e comportamentais envolvidos são similares àqueles que determinam a dependência de outras drogas, como a heroína e a cocaína. Dessa forma, a adição à nicotina passou a ser considerada oficialmente nos EUA como uma dependência, devendo ser tratada como doença, nos mesmos moldes do tratamento do uso abusivo de outras SPAs.^{91,92}

2.2.2 Dados Gerais sobre Tabagismo e Doenças tabaco-relacionadas

Por muitos anos, o tabagismo foi visto como uma opção de vida das pessoas. Hoje é reconhecido como doença e fator de risco para muitas outras. Leva milhões de pessoas a passarem anos expostos a milhares de substâncias contidas no tabaco, das quais mais de quatro mil bem identificadas quimicamente.⁴

O tabagismo é responsável por 90% de todos os cânceres do pulmão no mundo, 85% das bronquites crônicas e enfisemas. Cerca de um terço das mortes entre pessoas de 34 a 89 anos de idade estão relacionadas ao tabaco, estando também envolvido em 30% das mortes por câncer, 45% das mortes por doença coronariana e 25% das mortes por doenças cerebrais vasculares. Em torno de dez mil mortes por dia são atribuídas ao tabagismo. No ano de 2001, morreram cerca de quatro milhões de pessoas por doenças relacionadas ao cigarro.^{4,22,93,94}

Um tabagista tem redução na expectativa de vida em 25% se comparado ao não-fumante. Caso permaneça fumando ao longo de toda vida, perderá, em média, vinte anos de vida⁹⁵. É estimado que para o ano de 2020 esta cifra alcance cerca de dez milhões, sendo a metade delas em indivíduos em idade produtiva^{95,96}. Atualmente, o tabaco mata um em cada dez adultos, podendo chegar a um para cada seis no ano de 2030. Nos EUA, o tabagismo provoca quatrocentas mil mortes ao ano, maior que a soma de mortes provocadas pelo uso de álcool e de todas as outras drogas de abuso juntas. Ainda neste mesmo país, morrem anualmente cerca de cinquenta mil fumantes passivos.⁶

No Brasil, o tabagismo é responsável por mais de duzentas mil mortes por ano. Estima-se que essa cifra deverá diminuir no futuro, pois a prevalência de fumantes tem diminuído de 32%, em 1989, para 19%, em 2001. No entanto, segundo estimativas do

Ministério da Saúde, aproximadamente quatrocentos mil casos novos de câncer e quase 130 mil óbitos, também por câncer, ocorreram no país em 2003.^{22,97} A proporção de mortes atribuíveis ao ato tabágico passou de 5,1% em 1970 para 8,7% em 1990, superior à média mundial, estimada em 6%.^{6,95,98}

O tabagismo também está associado ao enorme custo social, pois os tabagistas adoececem com maior frequência, têm maior número de dias de hospitalizações, maior número de dias de atividades restritas e maior absenteísmo escolar e laboral, se comparados aos não-fumantes e aos ex-fumantes⁹⁸. O Banco Mundial estima que o impacto econômico do uso do tabaco gera uma perda mundial de dois bilhões de dólares/ano.⁹⁸

Independentemente de todo o conhecimento científico acumulado no mundo sobre os riscos à saúde do uso de tabaco, as tendências de consumo são ainda preocupantes, principalmente em mulheres e adolescentes de países em desenvolvimento, alvos específicos de campanhas das indústrias fumageiras⁹⁹. A idade de início para o tabagismo nesses grupos está ocorrendo de forma cada vez mais precoce.^{4,9,11,12,99,100}

O comportamento de usar tabaco inicia-se geralmente na adolescência, o que fez com que a OMS passasse a considerar o tabagismo como uma doença pediátrica.¹⁰¹ Além disso, cerca de 90% dos fumantes tornam-se dependentes da nicotina entre 5 a 19 anos de idade⁹⁶. Nos últimos trinta anos, o consumo mundial de cigarros cresceu em uma taxa superior à do crescimento demográfico em geral.⁹⁹

De 1970 a 1990, o consumo *per capita* de cigarros caiu 10% nos países desenvolvidos, enquanto cresceu 64% nos países em desenvolvimento, tendo dobrado em países como Haiti, Indonésia, Nepal, Senegal e triplicado em Camarões e na China.^{3,6} No Brasil, a epidemia do tabagismo acelerou-se nos anos 70, quando o consumo de tabaco aumentou 158% enquanto a população cresceu 50%.¹⁰² Assim, o cenário mundial mostra que, embora o seu uso venha caindo na maioria dos países desenvolvidos, o consumo global aumentou em 50%, principalmente nos países em desenvolvimento.^{6,99,101}

No início da década de 1990, havia no mundo cerca 1,1 bilhões de fumantes. Em 1999, esse número já era de 1,25 bilhões, além de outra parcela de pessoas fumantes passivos. Isso significa dizer que mais da metade da humanidade está direta ou indiretamente exposta aos perigos do tabagismo. No ano de 2025, a previsão de fumantes é de 1,6 bilhões no mundo, dos quais 80% estarão vivendo em países em desenvolvimento.⁶

Da população mundial adulta que fuma atualmente (1,2 bilhões), duzentos milhões são do sexo feminino.⁶ Aproximadamente 47% das pessoas do sexo masculino e 12% do sexo feminino no mundo fumam. Nos países em desenvolvimento, os fumantes constituem 48% da

população masculina e 7% da população feminina, ao passo que nos países desenvolvidos a participação das mulheres duplica (42% dos homens *versus* 24% das mulheres).^{97,101} A tendência feminina em aderir ao cigarro esteve em ascensão na última década, enquanto o consumo entre os homens mostrou tendência para a estagnação.⁶ Parcela importante da população européia ainda fuma. Assim, os portugueses têm uso de tabaco na vida em 62,0%; os italianos, em 64%; os franceses, em 68,0%; os gregos, em 50,0%. Estes números são bem menores na América do Norte. Nos EUA, em 2000, na faixa etária de 17 a 24 anos, a frequência de uso de tabaco foi de 10 a 15%. No mesmo ano, em adultos, a prevalência foi de 25,7% e 21,0% em homens e mulheres, respectivamente, sendo a total de 23,3%. Dados epidemiológicos neste mesmo país de 1965 a 1995 mostram tendência de diminuição ao longo deste período. No Canadá, em 2001, em adultos, a prevalência global de fumantes foi de 21,7%.^{3,6}

Considerando a grande maioria dos países da América Latina, o tabagismo, de maneira geral, também alcança percentual significativo da população. A prevalência na Venezuela é de 31,8%; no Paraguai de 37,3%, no Uruguai, de 56,0% e ,no Chile, de 75,0%. Na Argentina, a exposição passiva ao fumo para crianças alcança o percentual de 68% e a experimentação entre estudantes de Buenos Aires alcançou proporção de 20,2%.^{3,6,102}

O PLATINO *Study* (*Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar*) apresentou a prevalência de uso de tabaco em cinco cidades de países da América Latina: 38,6% em Santiago, 25,5% na Cidade do México, 28,9% em Montevideú, 28,8% em Caracas e 24,0% em São Paulo , embora estudando especificamente determinada faixa etária da população.¹⁰³

No V Levantamento Nacional do CEBRID, de 2004, comparando dados de uso de tabaco entre brasileiros (24,9%) e habitantes de outros países sul-americanos, concluiu-se que a prevalência no território nacional foi bem menor.²¹ A prevalência do ato tabágico varia conforme a região do país e suas características socioeconômicas. Entre 1990 e 1995, as estimativas para o tabagismo na região sul do país eram de 32 a 42%, sendo a mais alta no Rio Grande do Sul.^{104,105} Em Porto Alegre , em 1991, as taxas eram de 29,5% para mulheres, e de 41,5% para os homens, sendo 18% de ex-fumantes.^{104,105} Em 2004, a taxa de utilização de tabaco baixou para 24,2% e 31,5% para o sexo feminino e masculino, respectivamente, mas com aumento do percentual de tabagistas entre as mulheres.²¹

Em recente estudo brasileiro, o CEBRID mostrou que a região Sul permaneceu com um dos maiores índices do país para o uso de cigarros (27,7%). Nas demais regiões, as proporções foram de 22,4%, no Centro-oeste, 23,9% no Nordeste, 25,4% no Sudeste e 26,1%

no Norte. Na região Sul, a idade média de início do fumo foi de $12,8 \pm 2,1$ anos, sendo que 62,0% iniciaram na faixa de até 12 anos. Esta mesma pesquisa mostrou que Porto Alegre possuía índice elevado de uso de fumo em relação às demais capitais, visto que foi onde mais se fez uso pesado de cigarros (4,8%) e, onde os estudantes fumaram vinte vezes ou mais cigarros no mês em proporções a outras capitais comparadas.²¹

Em outro estudo de base populacional, desenvolvido em quinze capitais brasileiras e no Distrito Federal, entre 2002 e 2003, com pessoas de 15 anos ou mais, a prevalência de tabagismo variou de 12,9 a 25,2% nas cidades estudadas. Neste estudo, o índice global de fumantes regulares em Porto Alegre foi apontado como 25%, sendo 28% para o sexo masculino e 23% para o feminino. Em relação à faixa etária dos fumantes, 24% estavam entre 15-24 anos e 26%, entre 25 anos ou mais, mostrando ainda um início significativo do fumo em pessoas jovens. Em relação aos ex-fumantes, as taxas variaram entre 49% para os homens e 44% para as mulheres. O tabagismo passivo em domicílios e ambientes fechados de trabalho apareceu em 23% dos casos.^{22,95,97}

Uma pesquisa¹⁰⁶ realizada com 5.057 alunos de escolas públicas e privadas do município de Passo Fundo/RS, entre os anos de 2001 a 2005, apontou prevalência de experimentação de tabaco de 36,2%, valores esses altos se comparados aos de outros estudos epidemiológicos.^{11,12,38,39} Nas escolas da rede pública, 80,6% dos alunos referiram ter experimentado tabaco alguma vez na vida, ao passo que na rede de ensino privada a experimentação foi de 19,4%. A principal faixa etária de experimentação foi de 14 a 16 anos, perfazendo 53,6%, com idade de início variando entre 5 e 22 anos.^{106,107,108}

2.2.3 A Nicotina

O agente farmacológico responsável pela manutenção do tabagismo é a nicotina, elemento psicoativo de alto poder aditivo, que reforça o hábito de fumar. É um composto volátil, que representa 1,5% do peso do tabaco, sendo um líquido de cor amarelo-clara e oleoso, que se tornando marrom quando exposto ao ar.¹⁰⁹

A nicotina distribui-se rapidamente por diferentes órgãos e tecidos do organismo, sendo extensamente metabolizada (70%) no fígado em cotinina (por oxidação, pelo sistema P450 hepático) e em óxido nicotínico, este com meia-vida de cerca de duas horas. A cotinina tem meia-vida maior, de cerca de 20 horas, podendo, por isso, ser útil como marcador do uso de tabaco.⁸ A nicotina após chegar aos pulmões, difunde-se quase instantaneamente através da membrana alveolocapilar, chegando ao cérebro em menos de dez segundos.^{7,8}

A absorção da nicotina através das membranas celulares depende do pH. Quanto mais ácida e mais ionizada se torna a nicotina, mais dificilmente ela atravessa as membranas celulares. A maioria dos cigarros de tabaco tem pH em torno de 6,0, por serem curados em fornos com controle de temperatura. Assim, a nicotina é absorvida diretamente nos bronquíolos terminais e alvéolos, dissolvendo-se nos líquidos fisiológicos alcalinos, que possuem pH de 7,4, o que facilita a passagem através das membranas celulares e aos vasos sanguíneos. Com isso, a nicotina e outros elementos do fumo difundem-se amplamente no organismo.⁴

Ao contrário, o fumo dos charutos e o utilizado em cachimbos são curados ao sol, tornando-se mais alcalinos, o que facilita a absorção pela mucosa oral, fazendo com que os consumidores desse tipo de tabaco tenham pouca necessidade de tragar para obter os efeitos psiconeurológicos.⁴

A nicotina liga-se aos receptores colinérgicos do cérebro, aos gânglios do sistema nervoso autônomo e às placas neuromusculares, sendo a ação sobre os primeiros as mais relevantes para os efeitos buscados pelos fumantes. A ativação do receptor nicotínico facilita a liberação de vários transmissores, como dopamina, serotonina, noradrenalina, entre outros^{7,8}.³⁵ A estimulação dos gânglios autonômicos leva ao aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, à vasoconstrição periférica e ao incremento da memória. O efeito parassimpático no plexo mioentérico leva a diarreia, náuseas e vômitos. O aumento da produção de noradrenalina provoca ampliação da atenção, náuseas e piloereção. Paralelamente, o aumento da serotonina leva à ansiedade, e o da dopamina à euforia, o que reforça o uso da nicotina, criando a neuroadaptação com o uso continuado dessa SPA. Ao atingir o sistema mesolímbico, a nicotina desencadeia uma descarga de dopamina, o neurotransmissor responsável pela sensação de prazer promovido pelo ato de fumar.⁸

Em recentes estudos foi identificado que as vias serotoninérgicas emergentes do núcleo da rafe interagem com o sistema dopaminérgico e são responsáveis pelos efeitos reforçadores da cocaína. Nessa área do SNC, foram encontrados receptores nicotínicos que também promovem, pela liberação da serotonina, a sensação de prazer, possivelmente interligando essas rotas com o ato de fumar.¹¹⁰ Por esses mecanismos, a nicotina causa sensação de prazer e bem-estar, aumento do alerta, sensação de aumento de concentração, aumento da energia e diminuição do apetite, diminuição da ansiedade e da reatividade a estímulos que tendem a causar irritação. No entanto, com o passar do tempo e o uso contínuo de tabaco, o efeito desejado de prazer só é obtido com doses maiores, levando ao desenvolvimento de tolerância.^{110,111}

Cada fumante tem seu próprio índice de tolerância; uns precisam de um maço para atingir o efeito desejado, ao passo que outros podem precisar de dois, três ou quatro maços por dia. As pessoas têm diferentes graus de satisfação com a inalação de nicotina. Essa diferença pode ser parcialmente explicada pelo ritmo de metabolização da nicotina no fígado, que em alguns fumantes metabolizadores é lento e, em outros, rápido. A nicotina possui efeitos estimulantes e depressores, dependendo da quantidade presente do produto no organismo humano e das diferenças individuais de cada pessoa.

O perfil diferenciado de liberação dos neurotransmissores também é responsável pelos inúmeros fenótipos de fumantes encontrados. A ação direta da nicotina sobre os receptores colinérgico-nicotínicos distribuídos no cérebro explica sua ação farmacológica sobre o SNC. Diferentes neurônios nicóticos são capazes de desencadear diversas alterações neuroquímicas, entre as quais as que ativam as estruturas do sistema de recompensa (*locus coeruleus*). Os neurônios localizados na área tegmental ventral provocam a liberação de dopamina em regiões do sistema límbico (*nucleus accumbens*) e em outras regiões do sistema de recompensa. Com o passar do tempo, ocorre (des) sensibilização da ação da nicotina, surgindo os sintomas de abstinência, que se observam nos neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus*. Surgem sinais como bradicardia, diminuição da pressão arterial e alguns dos sintomas afetivos e cognitivos.^{7,8,110,111,112}

A nicotina tem efeitos complexos sobre o organismo humano que reforçam o ato de fumar. A dependência produzida pela nicotina é extremamente potente e durável.^{1,7,113,110} Assim, cada tragada estimula a repetição do fumar, decorrendo daí as dificuldades para o abandono do tabagismo.¹¹⁴

2.3 Depressão

2.3.1 Esboço Histórico

Os primeiros registros sobre a existência de depressão datam da época da civilização greco-romana, através das descrições de personagens mitológicos em determinadas situações, como o suicídio de Ajax, na *Ilíada* de Homero, e bíblicos, como os relatos do rei Saul no Antigo Testamento, descrevendo os transtornos mentais e usando os termos “melancolia” e “mania”.¹¹⁵

O termo *distimia*, originário da Grécia Antiga, significa mau-humor. Recebeu, entretanto, outros usos ao longo do tempo, como loucura, melancolia, mania, fúria divina, possessão, bruxaria, tristeza, demência, psicose e “depressão”. Esta seqüência de termos foi também o caminho percorrido para se chegar ao termo depressão como é entendido nos dias de hoje. Até os escritos naturalistas, de Hipócrates, os textos médicos continham muita influência da magia para explicar a depressão. Nos séculos IV e V AC, Hipócrates descreveu melancolia (*melan*: negro; *cholis*: bile) como aversão à alimentação, cujos sintomas eram desalento, abatimento, insônia, irritabilidade e inquietude. Medo ou depressão prolongados e exagerados significavam melancolia. Para ele, as moléstias mentais tinham origem nos distúrbios humorais.^{115,116}

Areteus, da Capadócia, no século I d.C., conhecido como o "clínico da mania", foi o primeiro autor a sugerir que a mania seria o estágio final da melancolia, uma visão que prevaleceu por séculos. Assim como Hipócrates, ele concordava com a teoria grega dos humores, pela qual a mania e a melancolia tinham origem comum na bile negra.^{116,117}

Na Idade Média, os enfermos mentais passaram a ser cuidados por religiosos, num período em que as idéias científicas cederam lugar ao obscurantismo. A doença mental foi atribuída novamente à magia, ao pecado e à possessão demoníaca e tornou-se alvo da Santa Inquisição. No século XII, Maimonides considerou o termo “depressão” como entidade nosológica.^{116,118}

Paralelamente, no mundo árabe, faziam-se importantes releituras e descrições do conceito de melancolia, através de Avicena (1037), Maimonides (1135), Averrois (1126). Constantino (1010-1087), em seu livro *Melancolia*, fez as primeiras observações sobre o pensamento delirante^{115,116,117,118}. Essa concepção predominou até a Renascença, quando o processo saúde-doença passou a ser aceito como o equilíbrio ou desequilíbrio dos quatro humores (sangue, bile amarela, bile negra e fleuma).^{115,116,117,118}

Em 1621, Robert Burton listou entre as causas da melancolia a idade avançada, o temperamento e a hereditariedade; ainda, estabeleceu-a como causa secundária de outras doenças do corpo. A obra de Robert “melancolia” tornou-se o livro mais famoso sobre psiquiatria do século XVII, pois fazia uma apresentação abrangente de quase todos os pensamentos médico-psicológicos da época.^{117,119}

Pinel fez grande revolução em relação aos diagnósticos dos transtornos mentais quando, em 1809, caracterizou melancolia como uma doença composta de um número circunscrito de delírios, em oposição a mania ou delírio generalizado, que afetaria todas as faculdades da mente. O termo “depressão” começou a aparecer nos dicionários médicos em

1860. Por volta de 1854, Jules Falters e Jules Baillarger referiram pela primeira vez a alternância de humores entre depressão e mania.^{115,117,118,119}

Karl Kahlbaum, na Alemanha, em 1882, introduziu o termo “ciclotimia” para descrever mania e depressão como estágios da mesma doença.^{117,119}

Em 1896, Emil Kraepelin descreveu o conceito de psicose maníaco-depressiva, contendo a maioria dos critérios que são ainda hoje utilizados e, em 1899, agrupou todas as psicoses descritas anteriormente numa entidade fundamental, a doença maníaco-depressiva.^{116,117,118}

A melancolia recebeu a atenção de Sigmund Freud desde seus estudos iniciais e a investigação desta nosologia o acompanhou desde a última década do século XIX. No "Rascunho A", escrito em 1892, Freud inclui entre suas teses duas indicações sobre depressão. No ano seguinte, elaborou melhor suas idéias no "Rascunho B", que tratava da etiologia das neuroses. Essas são as primeiras indicações freudianas sobre a depressão, como uma forma da neurose de angústia. Os traumas psíquicos apenas provocam a eclosão da depressão, mas não é sua fonte geradora. Os sintomas da depressão foram descritos no "Rascunho F", na parte dedicada à discussão, como apatia, inibição, pressão intracraniana, dispepsia e insônia. Desse modo, Freud colocou a depressão no quadro das neuroses, ao lado da neurose de angústia, e buscou a sua etiologia num funcionamento sexual incapaz de formar adequada tensão libidinal.^{120,121,122}

Freud foi acometido pela depressão, conforme relatou em carta à Fliess escrita em 11 de março de 1900. Quanto às alterações de humor, as investigações de Freud, datadas de 1917, refletem o pensar do ponto de vista psicanalítico sobre a depressão, que classicamente é o luto que a pessoa está passando pela perda do objeto amado. Freud propicia o paradigma da depressão nessa época. O texto referencial "Luto e Melancolia" serve de reflexão para essas duas condições clínicas, depressivas por excelência.^{120,121,122}

Melanie Klein desenvolveu largamente uma concepção de depressão claramente derivada da freudiana, a ponto de chegar à noção fundamental de “posição depressiva”, a partir da perda do objeto amado. Houve tendência em se abandonar o termo “melancolia”. O relato de uma discussão, em 1904, indica que Adolf Meyer desejava eliminar o termo “melancolia”, que implicava, segundo ele, um conhecimento de algo que se não possuía e se, ao invés de melancolia, fosse aplicado o termo “depressão”, este indicaria, de uma forma simples, exatamente o que significava o termo melancolia.¹²³

No século XX, nas décadas de 60 e 70, assistiu-se a um extenso interesse em melhorar a classificação psiquiátrica por todo o mundo, estimulada pela Organização Mundial de Saúde

(OMS). Sob a influência das teorias psicanalíticas e schneideriana, as classificações oficiais americanas (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-II, 1968) e mundial (Classificação Internacional de Doenças - CID-9, 1978) disseminaram a idéia de depressão crônica como equivalente às neuroses de caráter, desvinculando-a dos transtornos do humor e ligando-a a transtornos de personalidade.¹¹⁹

Em 1978, com os trabalhos de Akiskal, concluiu-se que o diagnóstico de depressão neurótica não possuía características fenomenológicas próprias suficientes para constituir uma entidade nosológica distinta. Essa posição concebe um sustentáculo importante na declaração das bases empíricas da distímia no seu sentido atual e foi um marco na história nosológica dos transtornos de humor.¹¹⁶

As modernas classificações (DSM-IV, CID-10 e outras), em linhas gerais, baseiam-se ainda nos conceitos de Kraepelin, que enfatizou a importância tanto do quadro clínico como do curso longitudinal das doenças mentais.^{116,119,124}

A depressão é uma morbidade bastante freqüente e está presente em várias sociedades, tendo contribuído para a incapacidade de muitas pessoas e famílias e ; para altos custos sociais e de saúde. Segundo a OMS, existem 340 milhões de depressivos no planeta. Todavia, discute-se a origem, genética e/ou social, deste distúrbio afetivo.¹²⁵

Observa-se grande número de deprimidos utilizando tabaco, já estando caracterizado que a depressão é um importante fator de risco para a dependência de nicotina. Essa associação agrava mais o estado de saúde das pessoas deprimidas, e especula-se que ambas, depressão e tabagismo, possam ter rotas biológicas semelhantes, complementares ou interligadas, como se verá mais adiante.^{61,63,72,119,124,125}

2.3.2 Transtorno de Humor: depressão

Os critérios do CID-10 e da DSM-IV para definir depressão são semelhantes. Para ambos devem estar presentes, em graus variados de intensidade, o humor deprimido por pelo menos duas semanas, os episódios típicos de desinteresse e desprazer nas atividades, energia diminuída, levando à fadiga aumentada e à atividade geral diminuída. Podem ocorrer idéias suicidas e vivências de profunda dor emocional, inclusive com mobilização de sentimentos primitivos. Podem também aparecer sintomas somáticos, como dores vagas e imprecisas, tonturas, falta de ar, cansaço, diminuição da libido, insônia ou excesso de sono, perda ou

aumento de apetite, falta de memória, distúrbios digestivos, entre outras queixas somatomorfas. Acontecem, ainda, crises de irritabilidade, raiva, perda de controle, sentimentos exagerados de frustração, tendência para responder a eventos com ataques de ira ou culpando a outrem. A perturbação fundamental é a alteração do humor ou do afeto, com ou sem ansiedade associada, acompanhada de modificação do nível de atividade, sendo a maioria dos outros sintomas secundários a estas alterações do humor e da atividade. Além disso, o paciente torna-se pessimista, apresenta dificuldade para tomar decisões; ocorre redução da concentração e da capacidade produtiva. A depressão tende a ser recorrente e a ocorrência dos episódios individuais pode frequentemente estar relacionada a situações ou fatos estressantes.^{124,125}

Hoje, parece consensual que deva ser afirmada a pluralidade dos fatores etiológicos envolvidos nas alterações do humor, o que não faz prescindir do estudo cuidadoso de cada possível item em particular. Desde o desenvolvimento da hipótese monoaminérgica para explicar as possíveis causas da depressão, houve crescente fortalecimento da importância atribuída ao papel da neurotransmissão cerebral na fisiopatologia dos estados de humor¹²⁶ reforçando a possível ligação com o tabagismo pela semelhança de terminadas rotas neurobioquímicas.

Inúmeras substâncias presentes no cérebro têm sido identificadas como neurotransmissores e neuromoduladores. Passou-se a considerar o modelo de interação entre os diversos sistemas de neurotransmissão e a existência de diferentes níveis de transformações neurobiológicas possivelmente envolvidas no processo, como as cascatas de reações inter e intracelulares. A contribuição genética começou a ser valorizada como substrato às diferenças individuais frente a situações desencadeadoras similares, tanto para o surgimento de depressão como para o surgimento de drogadição.^{126,127} Assim, ao ocorrer disfunção na transmissão dos impulsos dos neurotransmissores de uma célula nervosa para outra ou dentro do próprio neurônio, estabelece-se a base para o surgimento do quadro clínico. A depressão estaria, portanto, associada às alterações na transmissão e/ou na recaptação desses neurotransmissores.¹²⁶

A palavra “depressão” é usada de forma ampla por leigos e especialistas, podendo gerar interpretações equivocadas. Alguns termos, como tristeza, depressão, desmotivação, podem ser considerados sinônimos, mas, em outros contextos, podem ser consideradas entidades nosológicas diferentes, necessitando-se de distinções entre eles. A ausência de um padrão-ouro para diagnosticar essa condição contribui para essas dificuldades.^{124,125}

A depressão assim está classificada e catalogada:

Classificação Internacional de Doenças (CID-10)¹²⁴

F32 Episódios Depressivos

F32.0 Episódio depressivo leve

F32.1 Episódio depressivo moderado

F32.2 Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

F32.3 Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos

F32.8 Outros episódios depressivos

F32.9 Episódio depressivo não especificado

Na reorganização das classificações de doenças mentais (DSMIII e DSMIII-R), ocorrida entre 1980-1987, a nicotina aparece como substância que causa dependência. Ainda que não contivesse uma classificação para seu uso abusivo, o texto incluía a síndrome de abstinência à nicotina dentro dos transtornos mentais. A classificação dos agravos da nicotina na saúde só ficou evidente no DSM-IV(1990).¹¹⁹

Na segunda metade do século XX, ocorreu uma revolução no tratamento das depressões com a introdução de novas drogas antidepressivas, como a imipramina, os tricíclicos inibidores da monoaminooxidase (IMAOs), a fluoxetina. Ainda nesse período, foi proposta a terapia cognitiva para tratar a depressão. Nos EUA, entre os anos de 1983-1987, foi descoberta a localização cromossômica dos genes referentes ao transtorno bipolar, introduzindo-se uma nova era na Psiquiatria Comportamental.¹¹⁹

2.3.3 Dados Gerais sobre Depressão

É uma doença psiquiátrica altamente prevalente na população em geral, podendo afetar as pessoas em qualquer fase da vida, embora seja mais freqüente entre 25 a 50 anos.^{119,125}

Ao longo da vida, principalmente nos primeiros vinte e cinco anos de existência, todo ser humano sofre uma série de pequenas depressões, inerentes ao crescimento e desenvolvimento emocional de cada um. Há, porém, crescente reconhecimento da depressão durante a adolescência e o início da vida adulta, com etapas em que a sintomatologia pode ser

mais aguda. Os dados de prevalência variam entre diferentes populações, mas calcula-se que afete 20% da população mundial.¹²⁵

Na população em geral, dependendo do local e ambiente, encontra-se uma taxa de 3% a 5% de pessoas com episódios depressivos, sendo que 20% das pessoas apresentarão ao menos um episódio depressivo ao longo da vida^{125,128,129}. Sabe-se também que 5,8% dos homens e 9,5% das mulheres passarão por um episódio depressivo num período de 12 meses.^{125,130} Já em populações clínicas a frequência é maior, uma vez que a depressão é encontrada em 5% a 10% dos pacientes ambulatoriais e em 9% a 16% de pacientes internados.^{125,128,129,130}

A Organização Mundial da Saúde estima que os distúrbios de humor devam afetar cerca de 340 milhões de pessoas nos próximos anos e que, em 2020, a depressão será o principal distúrbio mental a atingir a população dos países em desenvolvimento.¹²⁵

Dois estudos epidemiológicos norte-americanos, o *Epidemiologic Catchment Area* (ECA), de 1990 e o *National Comorbidity Survey* (NCS), de 1993, mostraram a existência de altas taxas de co-morbidades psiquiátricas e perturbações por abuso de SPAs, situando essas morbidades entre 15% e 40%. Segundo o ECA, os distúrbios depressivos eram da ordem, para os homens, de 0,8% e, para as mulheres 3,1%, ou seja, aproximadamente duas vezes mais prevalentes em mulheres que em homens, estimando a prevalência de ponto dos episódios depressivos unipolares em 1,9% no sexo masculino e 3,2% no feminino.¹²⁵

A estimativa para a população brasileira é de que entre 2 e 12% dos indivíduos apresentarão depressão no seu ciclo de vida. Calcula-se que cerca de dez milhões de brasileiros sofram de depressão. Na faixa etária dos 15 aos 44 anos, os transtornos depressivos foram a segunda maior causa de auxílio-doença, totalizando 8,6% destes.^{125,130,131}

Estudo nacional que estimou a prevalência de cinco doenças crônicas (cirrose, depressão, diabetes, insuficiência renal crônica e tuberculose), com dados obtidos pelo Suplemento Saúde da Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios (PNAD98), mostrou elevação do número de casos de depressão. No Projeto Carga de Doenças no Brasil, a depressão esteve entre as mais prevalentes.^{132,133,134}

As mulheres, geralmente, são duas vezes mais acometidas de depressão do que os homens. As estimativas para as grandes regiões do Brasil são de, aproximadamente de quatro milhões de pessoas com sintomas depressivos, segundo estudo de Carga de Doença.^{132,133} Já no PNAD/98, o número de casos de depressão foi de oito milhões, ou seja, o dobro, provavelmente por diferenças metodológicas. As doenças mentais no Brasil estão na ordem de

10,8% (no sexo masculino 10,4% e no feminino 12,7). Na região Sul, totalizam 11,8%, com as mulheres figurando com um percentual de 17,3% e os homens ,16,7%.^{132,133,134}

Em 1998, o DALY (*Disability Adjusted Life Year*) apontava as doenças neuropsiquiátricas com uma taxa de 18,0%. Na projeção estimada para o ano 2020 no Brasil, a depressão será uma importante causa de morbi-mortalidade, situada junto com doenças isquêmicas do coração, acidentes de trânsito, doença cerebrovascular e doença pulmonar obstrutiva crônica, como os principais problemas de saúde pública. Em relação às vinte principais causa de perdas de qualidade de vida, este estudo mostrou que os transtornos depressivos são a 15^a causa de doenças para os homens (1,7%) e a primeira(6,3%) nas mulheres.^{132,133,134}

Até 2020, se persistirem as tendências atuais da transição demográfica e epidemiológica, a depressão subirá significativamente em relação ao total das doenças, tornando-se a segunda maior causa de incapacidade e uma das principais causas de ônus, respondendo por 4,4% do total de anos de vida sob incapacidade. Em todo o mundo, somente a doenças isquêmicas do coração têm maior índice em ambos os sexos. Nas regiões desenvolvidas, a depressão será uma das doenças de mais altos índices em relação a outros transtornos, sejam físicos ou mentais.¹²⁵

Esse transtorno pode ocorrer episodicamente, mas, por outro lado, pode ser recorrente ou crônico. Cada episódio geralmente dura de alguns meses a alguns anos, com um período normal interveniente. Em cerca de 20% dos casos, porém, a depressão segue curso crônico e sem remissão, especialmente quando não há tratamento adequado disponível, ou se existe uma outra doença co-morbida, como, por exemplo, o tabagismo.¹²⁵

As taxas de recorrência para aqueles que se recuperam do primeiro episódio depressivo é de 35% em dois anos e cerca de 60% em 12 anos, sendo mais alta entre os que têm mais de 45 anos de idade.¹²⁵

A depressão está relacionada com 40 a 60% dos casos de suicídios, e homens depressivos morrem quatro vezes mais por suicídio que mulheres. Apenas um em cada quatro deprimidos procura ajuda.¹³⁵ Esta baixa procura por auxílio profissional entre os deprimidos é semelhante ao que é detectado entre os tabagistas, em mais um aspecto que mostra a proximidade das duas situações.^{125,129,130,131}

2.4 Relação entre Depressão e Tabagismo

Dados sobre o histórico da relação entre tabagismo e depressão não são claros ou lineares ao longo da história da medicina, ao contrário de outras substâncias psicoativas¹¹⁹. Assim, têm-se relatos de uso abusivo de intoxicação de maconha, por exemplo, desde 1845. Em 1875, Freud propôs o uso de cocaína como tratamento em psiquiatria, enquanto Kraepelin, em 1892, divulgou seus estudos sobre o papel da morfina, álcool, éter e paraldeído em pessoas normais¹¹⁹.

Cabe ressaltar que Freud foi considerado depressivo e dependente químico de tabaco. Há relatos de que ele tenha chegado a fumar até vinte charutos por dia. Fliess, seu amigo e médico, percebeu que sua rinite, sinusite e arritmia cardíaca poderiam estar relacionadas a esse uso exagerado de charutos. Freud fez várias tentativas de abandono do tabaco, mas conseguiu ter ficado abstinente por apenas dez dias, por uma única vez. Ele recomendava SPAs a seus pacientes e, em 1912, iniciou estudos sobre dependência química de uma forma geral, relacionando-a aos problemas mentais.^{122,136,137}

Sabe-se que, sob ação das SPAs, o indivíduo experimenta sensações de enaltecimento pessoal, com conseqüente reforço da onipotência. O ego dos dependentes é fraco e sem força para suportar o peso da depressão, por isso, recorrem com facilidade aos mecanismos maníacos. Entretanto, só alcançam a reação maníaca com o auxílio das drogas.¹¹⁹

A elevada prevalência de transtornos depressivos e a coexistência destes com manifestações psiquiátricas, tais como ansiedade, são fatores que colaboram para as pessoas deprimidas usarem e abusarem de drogas, sejam agentes socialmente aceitos (tabaco, álcool e alguns medicamentos), ou drogas consideradas ilícitas (maconha, cocaína, entre outras). Assim, no passado, muitos terapeutas indicavam o uso de SPAs como forma de tratamento aos distúrbios mentais.^{119,138}

Clark talvez tenha sido um dos primeiros a chamar atenção para a importância da relação entre depressão e dependência química, quando tentou verificar qual condição determinaria a outra, ou seja, a mania ou depressão seriam as condições prévias ao uso de SPAs ou a seqüência seria inversa: o uso de SPAs levaria à depressão como subproduto inter-relacionado¹³⁹. Esta inter-relação entre depressão e uso de SPAs, principalmente nicotina através do tabagismo, é facilmente verificada nas instituições psiquiátricas, onde a prevalência de usuários de fumo, sobretudo nos psicóticos e depressivos, é maior que a população em geral.¹³⁸

As taxas de tabagismo entre pacientes psiquiátricos são mais elevadas que na população em geral (50-84% *versus* 27-58%). A prevalência de uso de tabaco em pessoas com esquizofrenia é de 88%, com depressão de 75%. Cerca de 80% dos alcoólatras fumam e o tabagismo geralmente é a porta de entrada para outras adições.^{5,140,141,142} Entre os pacientes que procuram tratamento para o abandono do tabagismo, 25% a 40% têm antecedentes de depressão maior e muitos têm sintomas distímicos menores.^{5,72,140,141,142,143}

Nos pacientes com esquizofrenia, o consumo do tabaco alivia os sintomas extrapiramidais, ocasionados pelas medicações neurolépticas. Os sintomas extrapiramidais podem ser amenizados pelo consumo da nicotina, efeito relacionado à ação no sistema dopaminérgico estriatal. Esta seria uma das explicações para o grande consumo de tabaco feito por pacientes institucionalizados, quase como que em “automedicação”.^{138,140,144,145}

O uso e o abuso de SPAs, inclusive de nicotina, tem sido associado a episódios depressivos. Ao final da década de 1970, diversos autores passaram a relacionar o tabagismo e aspectos negativos da afetividade, tais como tensão, ansiedade, irritabilidade, humor e sintomas depressivos em geral.^{141,144,146,147}

Em 1978, Waal-Hanning e De Hamel mostraram que os fumantes atingiam pontuações elevadas nas escalas psicométricas para depressão e ansiedade, demonstrando a existência de relação entre tabagismo e depressão.¹⁴⁶

Pomerleau et al.³⁵ relataram que fumantes com história de sintomas depressivos tinham mais dificuldades para deixar de fumar. Flanagan e Maany¹⁴⁸ chamaram atenção para a ocorrência de sintomas depressivos em pacientes que realizavam programas de tratamento para o tabagismo.

Hughes et al.¹⁴⁹ verificaram a prevalência de 49% de tabagismo entre pacientes deprimidos em tratamento ambulatorial. Este estudo foi posteriormente corroborado por Glassman e colaboradores,⁷² em 1988, os quais verificaram que 61% dos fumantes tinham histórico de transtorno depressivo, entre os quais a probabilidade de sucesso no tratamento era menor. Posteriormente, inquéritos com base comunitária reforçaram a noção de que existe forte associação entre a depressão e o tabagismo.^{148 150,151}

Rosemberg⁴, revisando a literatura, chama atenção que os maiores consumidores de tabaco são encontrados entre os estressados, deprimidos além de portadores de outras desordens nervosas e mentais. Perez¹⁵² considera depressão como fator de risco isolado para o desenvolvimento de tabagismo.

A relação entre tabagismo e depressão tem importância expressiva no contexto do tratamento da dependência da nicotina, pois há possibilidade de que a depressão predisponha

à recaída; por outro lado, parar de fumar pode facilitar o desenvolvimento de episódios depressivos com sintomas graves^{63,129,153}. Diversos autores descreveram a probabilidade aumentada de ocorrência de episódios depressivos no período de abstinência da nicotina, sendo maior a possibilidade para pacientes com histórico de episódios depressivos no passado, podendo chegar a 75% na primeira semana de tratamento, ao passo que apenas 30% dos pacientes sem histórico apresentaram a mesma queixa.^{129,147,153}

As taxas de episódios depressivos foram descritas entre 4% e 7% após dez semanas de tratamento de abstinência da nicotina, sendo os principais fatores de risco sexo feminino, menor escolaridade, classe social mais baixa e início do consumo de cigarros na adolescência^{64,65,125}. Estudos realizados com adolescentes entre 15 e 16 anos mostraram que os sintomas depressivos eram capazes de prever o consumo de nicotina na idade adulta.^{64,65,125}

A constatação da prevalência aumentada de depressão entre os tabagistas motivou a busca da relação causal com base em de três hipóteses: (1) o uso da nicotina desencadearia alterações funcionais que resultariam na ocorrência da depressão; (2) pacientes com sintomas depressivos proeminentes procurariam a nicotina para a obtenção de alívio dos sintomas; (3) a dependência da nicotina e a depressão seriam doenças não relacionadas diretamente entre si, mas provocadas por um fator comum que as predispõem, quem sabe, genético.^{141,154}

Mesmo que já se possam considerar depressão e tabagismo como doenças bem estabelecidas, mas interligadas por diferentes aspectos neurobiológicos e psiquiátricos, pesquisas utilizando modelos genéticos, neuroanatômicos, neuroquímicos e de neuroimagem têm trazido importantes referenciais teóricos e conceituais para o melhor entendimento de como determinados mecanismos biológicos podem afetar a apresentação clínica, o curso e a resposta a estas doenças comórbidas.^{8,155}

Assim, tem sido assinalado que determinados transtornos psiquiátricos, como os de personalidade, depressivos e de ansiedade, podem constituir fator de vulnerabilidade para o uso de drogas. Por outro lado, também os transtornos depressivos e de ansiedade aparecem como conseqüência dos efeitos tóxicos e continuados do uso dessas substâncias. A doença dual modifica as manifestações clínicas de ambos os transtornos^{138,141}. Assim, alguns fumantes deprimidos podem fumar para aliviar seus sentimentos negativos, uma vez que a nicotina traz esse efeito desejado, transformando o tabagismo em reforçador positivo^{16,63,153,154}. Contudo, sob a cessação do consumo, fumantes com histórico depressivo podem ter aumentado seu risco de desenvolver novo episódio depressivo, o que pode aumentar sua predisposição às recaídas.⁷²

Portanto, além da existência de uma relação causal entre depressão e tabagismo, existem variáveis comuns, ou altamente correlacionadas, como fatores genéticos, psicossociais e neurobioquímicos, que contribuem para a expressão de ambas as situações (tabagismo e depressão).^{145,153,154}

Nesse sentido, fica muito difícil o tratamento isolado de uma doença dual, pois devem ser contemplados ambos os transtornos. Os pacientes com diagnóstico dual sofrem mais de alterações afetivas e de abstinência, com aumento do risco para sintomas depressivos. Os tratamentos que surtem melhores efeitos são os que combinam terapias farmacológicas com antidepressivos ou substitutos da nicotina a técnicas cognitivo-comportamentais.^{26,28,29,30,34,40,101}

A dificuldade no sucesso do tratamento e na prevenção da recaída sugere que muitos fatores estejam envolvidos, sejam ambientais, orgânicos, biológicos.^{14,52,90,156}

Pesquisas de cunho qualitativo reconhecem e confirmam dados de pesquisas de natureza biológica mostrando o consumo de tabaco como alívio de efeitos colaterais de medicações e tentativa de automedicação dos sintomas da doença. Entretanto, a principal barreira para a cessação do tabagismo parece ser o sentimento de desespero dos deprimidos por se reconhecerem portadores de uma doença mental, com falta de esperança de recuperação e a necessidade de controle continuado. Além disso, as desigualdades nas percepções e nos padrões de consumo de tabaco encontradas entre pacientes com diferentes transtornos mentais sugerem que a intervenção pode ser mais eficaz se o diagnóstico psiquiátrico for também levado em consideração durante o tratamento da adição. A depressão é compensada por polifarmacodependência a substâncias de uso habitual (café, cigarros e comida). Os mecanismos responsáveis por essa associação ainda não estão totalmente esclarecidos. Alterações cerebrais em fumantes, como a diminuição de taxas de monoaminoxidase-A cerebral, foram consideradas decorrentes do uso de nicotina. A fumaça do tabaco é capaz de reduzir de 30% a 40% da atividade da monoaminoxidase cerebral, enzima relevante para a metabolização da dopamina,¹⁵⁷ um dos neurotransmissores envolvidos na depressão, podendo indicar aí uma relação entre o tabagismo e a depressão.^{155,157,158}

O sistema dopaminérgico é o que melhor tem respondido às questões que circundam a neurobiologia da adição ao tabaco, explicando partes dos trajetos envolvidos no circuito de recompensa ligado ao abuso de SPAs. Ele se relaciona com várias rotas (monoaminérgica, noradrenérgica, serotoninérgica), e todas podem apresentar respostas específicas quando em uso abusivo de nicotina ou outras drogas. A adição à nicotina apresenta características

somáticas e psíquicas que refletem profundas alterações dos diferentes sistemas de neurotransmissão do SNC.^{113,157,159}

Os neurotransmissores notadamente implicados são, além da dopamina, a serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA e acetilcolina, relacionados, de uma forma direta ou indireta, na patogenia dos transtornos afetivos. As pessoas com depressão podem ter alterações na quantidade de neurotransmissores, bem como no número e sensibilidade de seus receptores, estruturas funcionais situadas nas paredes dos neurônios. A depressão poderia estar relacionada à desregulação da sensibilidade do neuroreceptor, à sua produção ou recaptação.^{74,160,161}

O uso de SPAs, entre as quais a nicotina, tem sido relacionado a danos somáticos e psíquicos perturbadores da existência social de seus usuários, isto é, acarreta o aparecimento de enfermidades psiquiátricas.^{119,141,145,147}

Alterações da função serotoninérgica têm sido implicadas na etiologia de vários transtornos mentais, entre eles transtornos de ansiedade, depressão e os relacionados ao controle do impulso para o uso de SPAs.^{160,162} O estudo de seu papel é abordado neste trabalho.

2.5 Depressão, Tabagismo e Genética

Estudos das diversidades genéticas, como o polimorfismo, mediante análise das variações existentes entre o genoma de distintos indivíduos e a população em geral, são oportunidades para pesquisar a base genética de enfermidades complexas como as patologias mentais, por exemplo a depressão, e o uso de drogas, como a nicotina. Esses estudos permitem a verificação das modificações que podem ocorrer nos genes que contêm as informações necessárias para o funcionamento dos receptores dos neurotransmissores, de suas proteínas transportadoras ou de enzimas metabolizadoras dessas substâncias.^{5,55,68,81}

Tem sido, ao menos parcialmente, imputada ao componente genético a diversidade de comportamento em relação à nicotina e aos sintomas depressivos, já que estudos têm apontado a predisposição genética como risco para a vulnerabilidade biológica ao uso e abuso de SPAs.^{14,67,71,73,74,75} Sabe-se, agora, que a drogadição traz em seu bojo a questão do papel do genótipo como um eventual determinante de diferenças interindividuais, numa posição de apoio biológico à vulnerabilidade ao abuso desses agentes.^{74,163}

A influência genética para o desenvolvimento da dependência tabágica pode responder à intrigante pergunta: Por que nem todos os fumantes apresentam a mesma evolução para dependência? É verificado que apenas alguns dos fumantes desenvolvem adição à nicotina, com graus de gravidades diferentes, possivelmente por características peculiares de cada pessoa para reagir a múltiplas questões, como o momento e as circunstâncias de iniciação, a motivação para a manutenção e dependência ao fumo, entre outras.

A estimativa da herdabilidade para fumar varia, conforme revisão sistemática de Hall em 2003⁵², de 28% a 84% , para iniciação , e de 52% a 71% , para a persistência, indicando um componente genético substancial para esse comportamento. Outros estudos mostram que a contribuição da genética para a iniciação no tabagismo apresenta-se na ordem de 56% e de 67%.^{54,55}

Kendler e colaboradores verificaram em 1.898 gêmeos que os fatores genéticos tiveram maior importância do que os fatores ambientais, tanto na iniciação como na manutenção do tabagismo.⁵⁶ Fumantes têm maior probabilidade de apresentar história familiar de depressão do que não-fumantes. Trabalhos em polimorfismos genéticos na expressão de proteínas transportadoras ou receptoras de neurotransmissores, como a serotonina e dopamina, além daqueles envolvendo os mecanismos responsáveis pela metabolização da nicotina, ainda não explicam essa relação de forma clara e definitiva, embora mostrem indícios amimadores dessa associação.^{59,67,68,73,75}

Quando os pais são portadores de depressão ou são tabagistas, o risco de o filho apresentar uma ou ambas as situações é bem maior. Essa associação pôde ser estudada em famílias com filhos gêmeos e/ou com crianças adotadas. Os resultados mostram que esses distúrbios mentais possuem componentes genéticos significantes, mas revelaram também a existência de fatores não genéticos envolvidos nessas condições, deixando claro que no desenvolvimento de tais situações existem vários fatores inter-relacionados (genéticos e ambientais).^{74,76}

A depressão associada especificamente ao tabagismo ainda é pouco estudada e provavelmente, ainda subdiagnosticada, apesar de seu potencial impacto sobre a possibilidade de êxito no tratamento de ambas as condições.^{37,55}

Estudo com mais de dez mil pares de gêmeos mostrou a existência de um polimorfismo na expressão de uma proteína do cérebro humano, a Pc1, que seria importante na gênese dos distúrbios depressivos. Além disso, tem sido mostrado que distúrbios psicopatológicos podem estar sendo transmitidos em famílias de usuários de drogas, podendo ser causa subjacente de abuso das SPAs, inclusive de nicotina. Desse modo, a influência

genética no desenvolvimento da dependência de drogas aporta diferentes riscos genéticos a afetar a transmissão de vulnerabilidades para as substâncias psicoativas em geral. 46,47,49,50,51,52,54,55

Os riscos para a depressão estão constantemente presentes na vida de um indivíduo. Assim, a influência dos acontecimentos ambientais poderá ter maior ou menor repercussão no humor do indivíduo de acordo com seu perfil genético. O desenvolvimento de mecanismos cerebrais adaptativos em resposta a situações de estresse emocional depende de variações genéticas exclusivas de cada pessoa, as quais, segundo as circunstâncias, vão constituir um padrão específico de vulnerabilidade para algumas enfermidades mentais, entre as quais depressão ou a drogadição, especialmente o tabagismo. A partir do projeto genoma humano têm-se sido conhecidos numerosos genes que interferem nas doenças psiquiátricas. 54,74,75,164,165,166 A identificação dos genes implicados nas respostas normais ou patológicas de conduta adicta permitirá definir perfis genéticos de risco e de predisposição dos diferentes transtornos de adição.

Nos últimos tempos, a importância dos neurotransmissores liberados por ação da nicotina sobre os centros receptores cerebrais, para explicar a relação entre o tabagismo e depressão, tem sido demonstrada.^{74,167} Este é o caso dos estudos sobre os genes dos receptores e/ou dos transportadores da serotonina (5-hidroxitriptamina), que vêm sendo apontados como possibilidade de conexão de associação entre distúrbios psiquiátricos e o uso de SPAs. 74,75,77,166 Esses estudos têm encontrado associação entre variantes alélicas de genes do sistema serotoninérgico com comportamentos de condutas adictas e os problemas mentais.⁷⁴

Fananas⁷⁴ traz alguns trabalhos baseados em marcadores de DNA situando os genes candidatos à gênese das doenças mentais agrupados de acordo com os sistemas de neurotransmissão em que estão implicados. Este autor cita os estudos de Ogilvie, Collier, Furlong, Arias, Lerer e Gutiérrez, que encontraram associação para a questão genética e as doenças mentais com vários polimorfismos. Entretanto, na mesma revisão o autor menciona Hoehe, Ohara, Frich, Du, Birkett e Serreti, que não conseguiram mostrar essa mesma associação.⁷⁴ Isso ilustra as dificuldades para o estudo de associação genética entre a drogadição e as doenças psiquiátricas. Um dos fatores importantes para esses resultados, aparentemente discordantes, está na padronização dos fenótipos para usuários de drogas, inclusive para os fumantes, as quais, dada à ausência de marcadores biológicos específicos inequívocos, baseia-se em frouxos critérios clínicos.⁷⁴ Outra dificuldade está no estabelecimento da etiologia e no curso dos transtornos co-mórbidos, como os de depressão

associados ao tabagismo, visto que na maioria das vezes não é possível identificar qual entidade iniciou primeiro.¹¹⁹

Estudos que buscam fatores genéticos implicados nas enfermidades de herança complexas (como a depressão e o tabagismo) necessitam de amostras, geralmente bastante grandes, para a seleção de genes candidatos, de acordo com a plausibilidade de sua participação na fisiologia e bioquímica da doença a ser estudada. Para avaliar grandes amostras, geralmente se utiliza a técnica de microensaio (*microarray*), um processo dispendioso, trabalhoso e disponível em poucos centros. As análises começam por um polimorfismo identificado nos indivíduos portadores da condição, comparando-se a frequência de alelos implicados em não portadores, como a que se propõe neste estudo. Desse modo, poderá ocorrer a elucidação da existência ou não de um fator genético de risco ou de proteção para o desfecho considerado em posterior análise confirmatória.^{74,165} O marcador genético atuaria apenas como identificador da existência de um fator de risco para a variável em questão. Assim, alguns estudos mostram a influência de um gene ou grupo de gene (*cluster*) em relação à idade de início para o tabagismo, mas não atuantes para a manutenção do hábito, no que parece que a maior parte do efeito é, provavelmente, devida a outros genes polimórficos.^{55,66,77} Atualmente, o modelo poligênico-multifatorial (ação aditiva combinada de muitos genes e fatores ambientais) é o mais aceito.^{74,165}

2.5.1 O polimorfismo 5HT2A

A fonte principal de serotonina no indivíduo é o intestino, onde age localmente e de onde é liberada para a corrente sanguínea. Dada sua larga distribuição, a serotonina influencia muitas esferas fisiológicas, como os sistemas cardiovascular, gastrintestinal, cerebral, interferindo em atividades como apetite, agressividade, comportamento sexual, hábitos, cognição, aprendizagem e memória. Nos mamíferos, seu papel principal parece ser o de regular alguma das funções cerebrais.¹⁶⁹

O sistema serotoninérgico começa a ser implicado no comportamento para o tabagismo, pois a nicotina induz aumento dos níveis de serotonina no cérebro, assim como sua retirada faz com que haja redução de seus níveis. Essas ações são mediadas por meio de receptores, que conduzem o neurotransmissor para a célula pós-sináptica, ou promovem a recaptação para a pré-sinapse.^{35,47,50,53,74}

Os receptores da serotonina podem ser classificados em sete grupos, sendo o tipo 2 caracterizado por três subtipos, 5HT2A, 5HT2B e o 5HT2C. No polimorfismo T102C descrito nesse receptor, o nucleotídeo com timina (T) é substituído pela citosina (C). Essa variação não modifica a expressão desse gene, em razão pela qual é chamado de silencioso,⁶⁶ mas dessa variação resultam três alelos, TC, TT e CC, que podem ser identificados pela técnica de PCR (modificada de Warren).¹⁶⁹

O polimorfismo do subtipo 2A é de um receptor, que se localiza no cromossomo 13 (13q14-21) e consiste em três exons separados e dois introns, estendendo-se por mais de 20kbp. Tem-se observado que os resultados conflitantes dos estudos com o receptor 5HT2A em distúrbios psiquiátricos podem estar baseados no grande comprimento deste polimorfismo. Isso induz a que variações de outras zonas que possam afetar a expressão desse gene em diversas situações, ora apresentando associações, ora não encontrando relações com os fatores pesquisados, contribuam para resultados muitas vezes conflitantes entre os estudos.^{67,71} O receptor 5HT2A é amplamente encontrado no SNC e em altas concentrações na área pré-frontal do córtex e na região do sistema de recompensa no núcleo accumbens.¹¹³ O receptor 5HT1A tem sido relacionado como um gene candidato à fisiopatologia da ansiedade e da depressão.⁷⁸

Realizada busca em bases de dados MEDLINE, LILACS, *Web of Science* e SCIELO entre 2000-2006, constatou-se a existência de mais de uma centena de publicações envolvendo o genótipo 5HT2 e seu subtipo A, relacionando-o com vários tipos de doenças. Entre as doenças psiquiátricas relacionadas a esse polimorfismo encontram-se estudos sobre depressão/sintomas depressivos, perda de controle, ideação suicida/suicídio, sintomas psicóticos, esquizofrenia, desordem de personalidade, transtorno obsessivo-compulsivo, distúrbio bipolar, variedades de traços e comportamentos, transtorno de pânico. Em relação à drogadição, os estudos são referentes a tabagismo, alcoolismo, uso de cocaína e outras SPAs.

Recentemente, foi apontada a interação do efeito do gene polimórfico do receptor de serotonina com depressão e dependência de nicotina,^{74,165} sugerindo a existência de um vínculo entre a dependência de nicotina, o polimorfismo 5HTTLPR,¹⁷⁰ a neurose e a existência de uma personalidade específica do fumante.^{78,79,80,81,171,172} O genótipo em questão foi classificado pela presença ou ausência do alelo curto (S) ou longo (L). O alelo L associa-se a um aumento de atividade transcricional duas vezes maior que o alelo S. Assim, esse genótipo pode modificar o efeito da neurose em quem tem motivação para o fumo e para dependência de nicotina. A possibilidade de esse genótipo (5HTTLPR)¹⁷⁰ ser um dos fatores candidatos a explicar neuroses pode ajudar a identificar fumantes responsivos a medicação

psicotrópica, como os inibidores da receptação da serotonina (SSRIs), um dos medicamentos usado no tratamento para interrupção do tabagismo, como a bupropiona.^{28,53,79,80,81,171,174,173}

A participação do polimorfismo do gene 5HT2A na esquizofrenia e na resposta aos medicamentos antipsicóticos é um tema bastante pesquisado, mas com resultados ainda controversos. Os achados mais consistentes têm sido observados na mutação do 102T/C no gene receptor, provavelmente devido ao desequilíbrio da região reguladora deste gene. Foi encontrada maior frequência de indivíduos com esse polimorfismo T102C em pacientes esquizofrênicos resistentes a medicações antipsicóticas.¹⁷⁵ Porém, em outro estudo foi observado que os genótipos 102T e 102C eram mais frequentes nos pacientes que apresentavam melhores respostas aos medicamentos antipsicóticos do que os pacientes homocigóticos para o alelo 102C que não tinham boas respostas para as medicações.¹⁷⁶

Várias pesquisas têm demonstrado a associação entre doenças ditas co-mórbidas (como os transtornos mentais e a adição de substâncias psicoativas) e determinados polimorfismos. Assim, o 5HT2A está sendo associado à esquizofrenia e ao alcoolismo, duas situações fortemente relacionadas ao tabagismo.^{160,162,175,177} Foi possível localizar estudos buscando o componente genético da associação depressão e tabagismo¹⁶⁰, mas não especificamente com o polimorfismo 5HT2A. Este polimorfismo está também sendo investigado em situações clínicas, como fibromialgia, hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, obesidade, anorexia, bulimia, compulsão para o comer excessivo, diabetes tipo II, retinoblastoma, disfunção sexual, distúrbio do sono e Alzheimer. Razões metodológicas podem explicar algumas discrepâncias entre os resultados dessas investigações, como tipo de desenho do estudo, tamanho da amostra, a heterogeneidade fenotípica dos participantes, incluindo possíveis diferenças étnicas.⁵³

A biologia complexa da serotonina e de seus receptores, portanto, fornece amplo campo para pesquisa, uma variedade ainda não bem avaliada de desordens psiquiátricas, incluindo a depressão e comportamentos aditivos, como o tabagismo.

O polimorfismo 5HT2A, no contexto do relacionamento entre os efeitos biológicos das variações genéticas e moleculares, pode vir a ser uma das bases biológicas para explicar essas doenças.⁷⁷

CAPÍTULO 3

3 HIPÓTESES E OBJETIVOS

3.1 Hipóteses do Estudo

Com base no referencial teórico exposto, serão testadas as seguintes hipóteses:

H0: Não existe associação entre o polimorfismo genético 5HT2A, tabagismo e depressão.

H1: Existe associação entre o polimorfismo genético 5HT2A, tabagismo e depressão.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo Geral

Verificar a associação entre o polimorfismo 5HT2A, tabagismo e depressão.

3.2.2 Objetivos Específicos

3.2.2.1 Estudar aspectos sócio-demográficos dos participantes tabagistas e não tabagistas, buscando diferenças entre os grupos com depressão e sem depressão;

3.2.2.2 Avaliar o perfil tabágico dos participantes;

3.2.2.3 Estudar as frequências do polimorfismo 5HT2A em quatro subgrupos:

- a) tabagista com depressão;
- b) tabagista sem depressão;
- c) não tabagista com depressão;
- d) não tabagista sem depressão;

CAPÍTULO 4

4 PARTICIPANTES, MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Variáveis Dependentes

4.1.1 Tabagismo; indivíduo fumante

Os indivíduos foram classificados categoricamente em fumantes e não-fumantes. Foram considerados como fumantes aqueles que faziam uso continuado de cigarros (uso diário de pelo menos um cigarro por dia, cem cigarros em sua vida por, pelo menos, três meses e no momento da entrevista fumavam todos os dias ou em alguns dias alternados).¹⁷⁸

4.1.2 Depressão; indivíduo deprimido

Foi considerado indivíduo deprimido aquele que apresentava perda de interesse ou de prazer, com energia reduzida, levando à fadigabilidade aumentada e à atividade diminuída. Os indivíduos foram classificados conforme a pontuação apresentada da escala de Beck.¹⁷⁹ Neste

trabalho, considerou-se um resultado igual ou superior a 15 pontos na Escala de Beck, como indicativo de depressão.

4.1.3 Polimorfismo Genético 5HT2A

Os indivíduos foram agrupados pelo polimorfismo 5HT2A, conforme a variação ocorrida em TT, TC, e CC.

4.2 Variáveis Independentes

4.2.1. Características dos indivíduos

4.2.1.1 Variáveis demográficas

Sexo, grupo racial (caucasiano e não caucasiano), idade atual (anos completos), estado civil (com companheiro fixo e sem companheiro fixo), escolaridade (ensino fundamental, médio e superior). Foram, ainda, levantados dados referentes à atividade profissional e à renda familiar, em salários mínimos.

4.2.1.2 Variáveis relacionadas ao tabagismo

Idade de início do ato de fumar (em anos), tempo de uso do tabaco (em anos), anos-maço (*pack-years*); tentativas prévias de abandono do tabaco (sim, não, quantas vezes), por quanto tempo ficaram sem usar tabaco; motivo de início no tabagismo e de recaída. O grau de dependência à nicotina foi classificado conforme a escala de Fagerström.¹⁸⁰

4.3 Amostra

Foi constituída por indivíduos que buscaram o Hemopasso - Banco de Sangue da Cidade de Passo Fundo - RS, para realizar doação de sangue, no período de outubro de 2004 a março de 2005.

4.4 Critérios de inclusão no estudo

Foram eleitos para o estudo indivíduos que preencheram os critérios para doação de sangue e realizaram-na no período de outubro de 2004 a março de 2005, no Banco de Sangue da Cidade de Passo Fundo-RS. Para serem incluídos no estudo deveriam possuir idade mínima de 18 anos e máxima de 65 anos; podiam ser tabagistas ou não, conforme definições já apresentadas, deprimidos ou não, conforme definições já apresentadas, ser residentes da microrregião Norte do Rio Grande do Sul. Antes da participação foi-lhes apresentado aos mesmos um termo de consentimento, livre e esclarecido sobre o protocolo da pesquisa.

4.5 Critérios para exclusão do estudo

Não constituíram a amostra do estudo indivíduos com presença de co-morbidades psiquiátricas, tais como transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de impulsividade, adição a álcool ou outras drogas, retardo mental e síndromes genéticas. Foram excluídos, ainda, os analfabetos, os indivíduos que estavam em tratamento para depressão e/ou tabagismo (medicamentoso ou não), os recusados para a doação de sangue de acordo com os critérios do Hemopasso (Anexo A), ex-fumantes e casos nos quais os doadores de sangue tivessem parentesco entre si de primeiro e segundo grau, para evitar viés de frequência genética.

4.6 Delineamento do estudo

Estudo transversal, investigador cego e laboratório cego.

4.7 Período de realização do estudo

O estudo teve início em agosto de 2004, quando houve os contatos iniciais com os responsáveis pelo banco de sangue para a concretização da possibilidade de coleta e treinamento da equipe colaboradora para coleta de dados. A coleta no banco de sangue iniciou-se em outubro de 2004, sendo realizada de segunda a quinta-feira; na sexta-feira as amostras eram levadas em caixas térmicas ao laboratório do Instituto de Pesquisas Biológicas do Hospital São Lucas da PUC-RS. Paralelamente à coleta, foi realizada a entrada de dados. O término da coleta de dados em campo e o início da análise genética ocorreu em março de 2005. O término da análise genética deu-se em dezembro de 2005. A análise estatística dos dados teve sua finalização em abril de 2006. A redação teve sua finalização em dezembro de 2006 e a data para defesa foi prevista para março de 2007.

4.8 Obtenção dos dados

4.8.1. Instrumentos

4.8.1.1 Questionário-padrão

Os dados foram coletados por meio de um questionário padronizado, construído pelo pesquisador. Constavam do instrumento: dados básicos de identificação, como idade, sexo, raça, estado civil, nível de instrução, profissão e/ou atividade profissional, renda familiar; dados relacionados ao tabagismo, como idade de início do ato de fumar, número de cigarros fumados por dia, tempo de uso do tabaco, tentativas prévias de abandono do tabaco, sintomas de

abstinência, motivo de recaída e motivo pelo qual iniciou o uso de tabaco (Anexo B). O questionário foi aplicado pelo autor na própria sala de triagem do Hemopasso, após convite aos sujeitos para participarem da pesquisa, da leitura da carta informativa e do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.8.1.2 Escala de Beck

Utilizou-se o Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Anexo C), do qual constavam 21 questões, que abordavam sintomas no estado depressivo (tristeza, desânimo, falta de prazer, culpa, fracasso, decepção, idéias suicidas, choro, irritabilidade, poder de decisão, trabalho), além de sintomas somáticos (alterações de sono, apetite, peso, preocupação com a saúde e desempenho sexual).

Para cada pergunta existiam quatro opções de resposta, numeradas de 0 a 3, sendo que o zero (0) era considerado normal, o 3, grau mais grave para a pergunta. A pontuação máxima adquirida era 63. De acordo com essa escala, os escores de 0 a 9 mostram grau mínimo de depressão; de 10 a 16, grau médio; de 17 a 29, grau moderado e de 30 a 63, grau severo. Considerando-se uma população qualquer, resultado superior a 15 pontos é indicativo de depressão.¹⁷⁹ A escala de Beck foi validada para o Brasil por Gorentein C e Andrade L.^{181,182}

4.8.1.3 Teste de Fagerström

O Teste de Dependência de Nicotina de Fagerström constava de seis perguntas, a primeira e a quarta variavam de 0 a 3 pontos; a segunda, de 1 a 2 pontos ; as três restantes, de 0 a 1. A pontuação total era de 10 pontos. Assim, a gravidade da dependência ao tabaco poderia ser classificada da seguinte forma: de 0 a 2 pontos muito baixa; de 3 a 4 pontos baixa; 5 pontos moderada; 6 a 7 pontos alta/elevada e de, 8 a 10 pontos, muito alta/elevada¹⁸⁰ (Anexo D).

4.9 Etapa Laboratorial

O sangue foi coletado pelos funcionários do Hemopasso no momento da doação do sangue. Para o diagnóstico molecular do polimorfismo do gene 5-HT_{2A}, foram coletadas amostras de sangue mediante venóclise com aparato descartável a vácuo (Vacutainer) com tubos contendo EDTA 0,1% (volume final em concentração 1mg/dl), num total de 5ml de sangue. Após a coleta o material foi mantido a -4°C e encaminhado ao Laboratório de Pneumologia do Instituto de Pesquisa Biomédicas do Hospital São Lucas, da PUC-RS. O mascaramento das amostras foi feito através de investigação do tipo duplo-cego.

4.9.1 Extração do DNA genômico

A extração do DNA, realizada segundo a técnica descrita por Debomoy e Nurnberger,¹⁸³ seguiu as seguintes etapas:

- 1) centrifugação das amostras 5000 rpm por 5 minutos;
- 2) após a centrifugação, a camada contendo leucócitos foi transferida para os tubos de 1,5ml para lavagem com 200 ml de PBS (solução tampão de fosfato-salina, com pH 7,2);
- 3) ressuspensão das células com 200µl de PBS, seguida da adição de 400 µl de Brazol™, seguida da adição de 120 µl de clorofórmio e centrifugação da amostra a 14.000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi então transferido para um novo tubo e o DNA presente na porção aquosa foi precipitado pela adição de 0,1 volume de acetato de sódio e 0,7 volume de isopropanol e incubado a - 20°C por ,pelo menos, duas horas. A amostra foi então centrifugada a 14.000 rpm por 10 minutos e o sobrenadante foi descartado. Neste momento, o DNA (observado como sedimento translúcido e gelatinoso) foi resuspenso com 50 µl de água Milli-Q e mantido a - 20°C para uso na PCR.

4.9.2 Reação de amplificação do gene 5-HT2A

A reação de polimerização em cadeia (Polimerase Chain Reaction - PCR) foi executada com base no método modificado a partir da técnica descrita por Warren JT et al ¹⁵¹, utilizando-se os oligonucleotídeos iniciadores direto (os *primers sense*) 5'-TCTGCTACAA-GTTCTGGCTT-3' e reverso (*antisense*) 5'CTGCAGCTTTTCTAGGG-3'. A mistura de reação foi preparada com 1µl de DNA, 100 µl de dNTPs, 0,5 U de Taq DNA polimerase, 20pmol de cada oligonucleotídeo iniciador e concentração de MgCl₂ de 2,0 mM, em um volume final de 50 µl. As amostras foram submetidas a 35 ciclos de 60 segundos a 94°C, 60 segundos a 60°C e 90 segundos a 72°C. O produto da reação da PCR foi visualizado após separação por eletroforese em gel de agarose (2,0%) contendo brometo de etídio, observando-se a presença de apenas uma banda de 372pb sob luz ultravioleta.

4.9.2.1 Genotipagem do gene 5HTR2A pela técnica de RFLP/PCR (Restriction Fragment Length Polymorphism)

A genotipagem foi realizada pela digestão de 20 µl do produto de PCR com 5U da enzima de restrição Hpa II (Invitrogen Corp., Carlsbad, USA) em tampão específico. A digestão foi incubada a 37° C por 3 horas. A digestão gera um produto de 372 pares de base para o alelo T (não clivado pela enzima) e de 156 e 216 pares de base para o alelo C (cortado em dois fragmentos pela enzima). Os fragmentos resultantes foram separados por eletroforese em gel de agarose a 2% e identificados como brometo de etídio sob luz ultravioleta, utilizando-se como referência o marcador de peso molecular de 123 pb.

4.10 Cegamento do estudo

Cada voluntário recebeu um número para o formulário, de modo que as características dos indivíduos permanecessem ignoradas pelo pesquisador e pessoal do laboratório. Os questionários

e os tubos de coletas de sangue continham o mesmo número. Nem o pesquisador nem o *staff* do laboratório tinham condições de identificar os sujeitos

4.11 Análises Estatísticas

4.11.1 Cálculo de tamanho da amostra

Para comparar a proporção de sintomatologia depressiva entre fumantes e não-fumantes, assumindo valores de 30% e 15%, respectivamente, foi estimado que seriam necessários 212 indivíduos por grupo (total 424), para um nível de significância $\alpha=0,05$ e poder estatístico de 95%. Para possibilitar a consideração de possíveis fatores confundidores e a presença de alterações foi proposto um aumento de 50% no tamanho da amostra inicial, resultando em 318 indivíduos por grupo, totalizando a amostra em 636 sujeitos.

4.11.2 Dados colhidos pelos instrumentos

Foram utilizadas medidas descritivas (percentual, média, mediana desvio padrão e respectivos intervalos de confiança) com significância determinada por teste qui-quadrado. Para avaliar o efeito de potenciais fatores confundidores sexo, classe social, foi utilizada análise de regressão logística. Os testes foram realizados a partir da criação de um banco de dados no programa estatístico SPSS versão 11.01.

4.11.3 Dados obtidos pela coleta de sangue

Os bancos de dados foram plotados em planilha eletrônica Microsoft Excel e analisados pelo software estatístico SPSS (*Computer program version 11.01 – Statistical Package for Social*

Sciences) for Windows. Realizou-se, primeiramente, a estatística descritiva e, posteriormente, a analítica dos dados.

As frequências gênicas e genóticas do gene 5-HT2A foram calculadas utilizando-se o pressuposto de Hardy-Weinberg para genética de populações. As frequências genóticas foram calculadas a partir da equação $p^2 + 2pq + q^2 = 1$. Para tanto, designou-se p = alelo C e q = alelo T. Para cálculo das frequências gênicas (ou alélicas) utilizou-se a equação: $p+q=1$.

Após o cálculo das respectivas frequências, verificou-se o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Para tal verificação, foi feito qui-quadrado entre as frequências observadas e as frequências esperadas de cada alelo (teste do qui-quadrado *goodness-fit*).

Na fase analítica, os dados foram comparados entre os diferentes alelos/genótipos por meio dos seguintes testes:

1) Dados contínuos: foram comparados entre dois grupos pelo teste t de student para amostra independentes. As variáveis com distribuição assimétricas foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

2) Dados categóricos: foram analisados pelo teste não-paramétrico do Qui-quadrado. No caso de a amostra apresentar uma frequência esperada menor que 0,5, foi utilizado o teste exato de Fisher. Associações entre os grupos e variáveis de interesse foram estimadas com o uso de *Odds Ratio* (OR) e seus intervalos de confiança. Foram considerados os efeitos dos potenciais fatores confundidores (principalmente para sexo, classe social, escolaridade, idade de início do ato tabágico, dependência). O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$.

4.12 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Anexo E), por se encontrar de acordo com as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (resolução n ° 196/196, Conselho Nacional de Saúde).¹⁸⁴ Recebeu também autorização da Secretaria Municipal de Saúde de Passo Fundo para a realização da pesquisa nas dependências do Hemopasso (Anexo F).

4.13 Consentimento

4.13.1 Das instituições

O projeto de pesquisa foi encaminhado ao CEP PUC-RS e ao Hemopasso, com solicitação formal a ambas as instituições para autorização de acesso e utilização das dependências (Anexos E e F).

4.13.2 Dos sujeitos

Por meio de uma carta informativa (Anexo G) e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo H), os sujeitos receberam orientação e autorizaram sua participação voluntária na pesquisa, assegurando-se-lhes o direito de retirarem o consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem nenhuma penalização ou prejuízo. Aos sujeitos foram asseguradas suas privacidades quanto aos dados confidenciais da pesquisa.

4.14 Benefícios

Os resultados da pesquisa serão comunicados por meio de publicações científicas e de participações em eventos científicos, preservando-se a confidencialidade dos dados e a imagem da população pesquisada.

4.15 Propriedade intelectual dos dados e divulgação dos resultados

O termo de consentimento livre e esclarecido resguardará aos autores do projeto a propriedade intelectual dos dados e a divulgação pública dos resultados

CAPÍTULO 5

5 RESULTADOS

No período de outubro de 2004 a março de 2005 foram selecionadas 1200 pessoas(alguns indivíduos desmaiaram e não puderam fazer a doação; de outros não ocorreu a coleta dos 5 ml de sangue para o estudo pelos coletadores do Hemopasso e, por ultimo, após a coleta os frascos contendo o sangue quebraram-se no armazenamento). Destes foram entrevistados e avaliados 738 (participantes) indivíduos voluntários para doação de sangue. Não houve perdas, recusas e exclusões, o que corresponde a 100% da amostra elegível para o estudo.

5.1 Características Basais

A caracterização do perfil da amostra pode ser visualizada na Tabela 1, onde se detalham as características sócio-demográficas da população estudada, dados gerais sobre o tabagismo, sintomatologia depressiva e polimorfismo genético.

Dos 738 indivíduos que constituíram a amostra, 410 (55,6%) eram homens e 328 (44,4%) mulheres, sendo a maioria (70,9%) caucasiana, com idade média de trinta e três anos de idade. Em relação às variáveis socioeconômicas, a renda mensal média foi de três salários mínimos, com a quase a totalidade da amostra (97,3%) classificando-se como trabalhadores ativos. Apenas uma minoria apresentava nível superior de escolaridade (15,6%). Quanto ao aspecto comportamental, 58,5% da amostra relataram apresentar companheiro fixo. A prevalência de tabagismo encontrada na amostra foi de 28,3% (IC95%:25,1 a 31,7), e a de depressão foi de 10,8% (IC95%: 8,7 a 13,3). Na análise descritiva dos genótipos, verificou-se maior proporção do alelo TC entre os indivíduos analisados 53,3% (IC95% 49,6 a 56,9).

Quanto à relação da etnia com tabagismo, observou-se maior proporção de caucasóides entre os não-fumantes (74,9%) do que entre os fumantes (60,8%), apresentando significância estatística ($p=0,01$). Quando envolve a depressão na relação da etnia com tabagismo, a maioria dos caucasóides (72,5%) está no grupo sem sintomatologia depressiva quando comparados com o grupo com sintomatologia depressiva, ocorrendo associação significativa novamente ($p\leq 0,01$). Assim, entre os não caucasóides encontrou-se maior frequência de depressão e de tabagistas.

Na análise da relação do gênero com tabagismo, observou-se proporção similar de homens tabagistas (60,8%) quando comparados com não tabagistas (53,5%), não sendo essa diferença significativa, porém próxima da significância estatística ($p=0,09$).

No que se refere ainda ao sexo, na amostra tem-se maior proporção de mulheres do que homens entre os indivíduos que têm sintomatologia depressiva ($p<0,01$).

A ocorrência de fumantes entre as pessoas com companheiro fixo ou sem companheiro fixo foi similar entre os grupos tabagistas e não tabagistas, ou seja, não houve associação entre estado civil e tabagismo ($p=0,96$). A frequência de trabalho ativo também foi similar para os grupos fumantes e não-fumantes. O mesmo achado foi detectado para as pessoas com e sem sintomatologia depressiva.

No que se refere ao nível de renda familiar, a frequência de tabagistas foi similar em todos os grupos estratificados. Ao se adicionar o fator depressão nesta análise, verificou-se que no grupo sem sintomatologia depressiva, encontravam-se mais frequentemente pessoas com maior renda familiar do que as com sintomatologia depressiva ($p\leq 0,01$).

Foram observadas maiores proporções de indivíduos com ensino fundamental entre os fumantes do que os não-fumantes (57,9% *versus* 41,5%, respectivamente). Por outro lado, a proporção de indivíduos com curso superior foi maior entre os não-fumantes do que em fumantes (17,8% *versus* 10,0%, respectivamente). Essa variável apresentou significância estatística $p<0,01$. Indivíduos com sintomatologia depressiva mais frequentemente apresentaram menor escolaridade ($p=0,02$).

Observou-se diferença significativa na idade entre os indivíduos com e sem sintomatologia depressiva (30,4±9,1 anos *versus* 33,6 ±10,9 anos). A mesma situação repetiu-se em relação ao tabagismo (32,7±10,5 para não tabagistas e 34,4±11,4 para tabagistas).

Entre os indivíduos com depressão encontrou-se o dobro da proporção de fumantes em relação aos que não fumavam (16,7% *versus* 8,5%; $P<0,01$). Do mesmo modo, verificou-se maior proporção de fumantes no grupo com depressão se comparado ao grupo sem depressão (43,8% *versus* 26,4%; $P<0,01$).

No que tange ao polimorfismo estudado, a frequência genotípica dos alelos esteve em equilíbrio pela Lei de Hardy-Weinberg. A Figura 1 demonstra a visualização do produto da digestão com a enzima Hpa II para determinação do genótipo do gene 5-HT2A após eletroforese em gel de agarose a 2%, contendo brometo de etídio e visualizada sob luz ultravioleta. Esta figura representa o sujeito número 204.

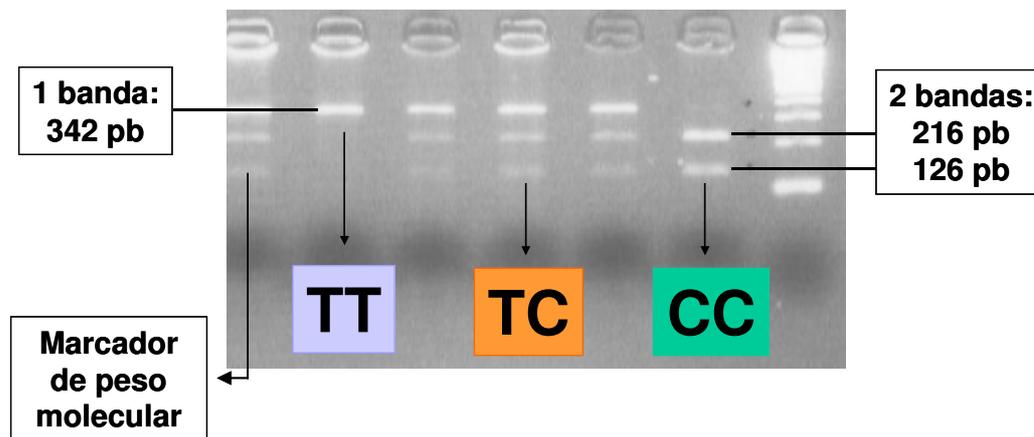


Figura 1 Visualização do produto da digestão com a enzima Hpa II para determinação do genótipo do gene 5-HT2A após eletroforese em gel de agarose a 2% contendo brometo de etídio e visualizada sob luz ultravioleta.

No que se refere ao polimorfismo estudado, a frequência dos alelos não apresentou diferença estatística entre os indivíduos tabagistas e não tabagistas ($p=0,49$), embora o alelo TC tenha sido o mais frequente, seguido de TT e CC.

Quando se estudou a distribuição dos alelos conforme a sintomatologia depressiva, encontrou-se frequência maior do alelo TT e menor do alelo TC entre os indivíduos deprimidos comparados aos não deprimidos (38,8% versus 26,1% e 41,3% versus 54,7%, respectivamente), com significância estatística ($p=0,04$). A proporção de alelos CC foi similar nestes quatro grupos.

Tabela 1 – Descrição dos grupos conforme variáveis demográficas, socioeconômicas, comportamentais e genéticas (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

Fator	Total n = 738	Tabagismo(1)		P	Sintomatologia Depressiva(2)		
		Sim n = 209	Não n = 529		Sim n = 80	Não n = 658	P
Idade, anos	33,2±10,8	34,4±11,4	32,7±10,5	0,06	30,4±9,1	33,6±10,9	0,01
Sexo, nº (%)							
Masculino	410 (55,6)	127 (60,8)	396 (53,5)	0,09	21 (26,3)	389 (59,1)	<0,01
Feminino	328 (44,4)	82 (39,2)	246 (46,5)		59 (73,8)	269 (40,9)	
Etnia, nº (%)							
caucasóide	523 (70,9)	127 (60,8)	296 (74,9)	<0,01	46 (57,5)	477 (72,5)	<0,01
Não caucasóide	215 (29,1)	82 (39,2)	133 (25,1)		34 (42,5)	181 (27,5)	
Estado civil, nº (%) (3)	n = 737		N = 528			n = 657	
com companheiro fixo	431 (58,50)	123 (58,9)	308 (58,3)	0,96	39 (48,8)	392 (59,7)	0,08
sem companheiro fixo	306 (41,5)	86 (41,1)	220 (41,7)		41 (51,3)	265 (40,3)	
Escolaridade, nº (%) (3)	n = 737		N = 528			n = 657	
fundamental	340 (46,1)	121 (57,9)	219 (41,5)	<0,01	48 (60,0)	292 (44,4)	0,02
médio	282 (38,3)	67 (32,1)	215 (40,7)		29 (36,3)	253 (38,5)	
superior	115 (15,6)	21 (10,0)	94 (17,8)		3 (3,8)	112 (17,0)	
Trabalho, nº (%) (3)	n = 735	n = 207	N = 528			n = 655	
ativo	715 (97,3)	201 (97,1)	514 (97,3)	0,22	79 (98,8)	636 (97,1)	0,64
aposentado	15 (2,0)	6 (2,9)	9 (1,7)		1 (1,3)	14 (2,1)	
auxílio doença	5 (0,7)	—	5 (0,9)		—	5 (0,8)	
Renda Familiar, SM	3 (2 a 5)	3 (2 a 5)	3 (2 a 5)	0,14	2 (2 a 3,8)	3 (2 a 5)	<0,01
Tabagismo, nº (%)							
fumante	209 (28,3)	209 (100,0)	0 (0,0)	—	35 (43,8)	174 (26,4)	<0,01
não fumante	529 (71,7)	0 (0,0)	529 (100,0)		45 (56,3)	484 (73,6)	
BDI							
> 15	80 (10,8)	35 (16,7)	45 (8,5)	<0,01	80 (100)	0 (0,0)	—
< 15	658 (89,2)	174 (83,3)	484 (91,5)		0 (0,0)	658 (100)	
Gene, nº (%)							
CC	142 (19,2)	35 (16,7)	107 (20,2)	0,49	16 (20,0)	126 (19,1)	0,04
TC	393 (53,3)	112 (53,6)	281 (53,1)		33 (41,3)	360 (54,7)	
TT	203 (27,5)	62 (29,7)	141 (26,7)		31 (38,8)	172 (26,1)	

Os dados são apresentados como média±desvio padrão, mediana (amplitude interquartil: P25 a P75) ou contagem (percentual). SM: salários mínimos; (1)Tabagismo: Fumo de pelo menos um cigarro por dia, 100 cigarros na vida por pelo menos três meses, no momento da entrevista fuma todos os dias ou alguns dias alternados; (2)BDI: Escore Beck Depression Inventory ≥15; (3)Variáveis com número de observações disponíveis diferente do total da amostra; P: significância estatística.

5.2 Dados Referentes ao Tabagismo e 5HT2A

Na Tabela 2 estão descritas algumas características dos participantes em relação ao tabagismo (n=209).

A maioria iniciou-se no tabagismo na faixa etária dos 15 aos 19 anos (50,7%), sendo que grande proporção (38,5%) fumava, no momento da entrevista, já há vinte anos ou mais. Mais da metade da amostra (58,5%) fumava até dez cigarros/dia, sendo que mais de 90% fumava até um maço/dia. Os motivos que mais freqüentemente levaram os indivíduos a iniciar o uso de tabaco foram a influência de amigos e curiosidade.

A maioria dos fumantes (75,2%) informou ter realizado várias tentativas prévias de cessação do fumo, com sintomas de abstinência. A ansiedade e o nervosismo foram os motivos de recaída mais freqüentemente indicados.

Avaliando-se o grau de dependência da nicotina pelo teste de Fagerström de Dependência Nicotínica, verificou-se maior proporção (70,4%) de indivíduos com dependência muito baixa ou baixa.

Tabela 2 – Descrição dos hábitos tabágicos no grupo (n=209), Passo Fundo, RS, 2006.

Variável	n	nº (%)
Idade de início do fumo, anos⁽¹⁾	205	
< 15		50 (24,4)
15 a 19		104 (50,7)
20 a 24		36 (17,6)
≥ 25		15 (7,3)
Tempo de fumo, anos⁽¹⁾	205	
< 5		31 (15,1)
5 a 9		46 (22,4)
10 a 14		23 (11,2)
15 a 19		26 (12,7)
≥ 20		79 (38,5)
Número de cigarros/dia⁽¹⁾	205	
até 10		120 (58,5)
11 a 20		72 (35,1)
> 20		13 (6,4)
Tentativa de abandono do cigarro⁽¹⁾	205	
nunca tentou		51 (24,8)
já tentou		155 (75,2)
Sintomas de abstinência⁽¹⁾	155	
Presente		115 (74,2)
Ausente		40 (25,8)
Motivo de início do fumo	209	
incentivo de amigos ou curiosidade		96 (45,9)
Brincadeira		12 (5,7)
não sabe		12 (5,7)
ver os outro fumando		9 (4,3)
outros: diversos ⁽²⁾		80 (38,4)
Motivo de retorno ao fumo	209	
ansiedade e nervosismo		39 (25,2)
influência de terceiros		36 (23,2)
compulsão ou necessidade		23 (14,8)
outros: diversos ⁽³⁾		57 (36,7)
Fagerström, pontos⁽⁴⁾	209	
muito baixa (0-2)		29 (13,9)
baixa (3-4)		118 (56,5)
moderada (5)		29 (13,9)
alta (6-7)		28 (13,4)
muito alta (8-10)		5 (2,4)

⁽¹⁾Variáveis com número de observações disponíveis diferente do total da amostra; ⁽²⁾Influência de parentes, imitar adultos, morte, solidão, festas, influência do trabalho, substituir álcool, ansiedade, influência da TV; ⁽³⁾Festas, companhias, relação com álcool, recomendação psiquiátrica, calmante, por problemas, solidão, emagrecedor; ⁽⁴⁾Teste de dependência de nicotina de Fagerström.

Foi estudado o efeito de dose dos alelos em relação ao fumo estratificado por sexo e genótipo, como mostrado na Tabela 3. Os dados mostraram homogeneidade na proporção de

fumo entre os genótipos, não tendo diferenças significativas na amostra, embora próximo da significância estatística ($p=0,09$).

Na Tabela 3 ainda se analisa o efeito de dose referente a T ou C em relação ao sexo. Em relação aos alelos que contenham C (CC ou TC), em homens, a chance de serem fumantes foi de 30,2%, enquanto nos TT foi de 33,3% ($p=0,63$). Nas mulheres, esse achado foi similar, isto é, não houve força de associação significativa ($P=0,60$). Comparando os sexos, também não se verificou efeito de dose dos alelos para o tabagismo. A relação dos alelos TT + TC *versus* CC tanto em homens como em mulheres também não mostrou diferença.

Tabela 3 – Frequência observada de hábito tabágico declarado em relação à distribuição de genótipos estratificados segundo sexo (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

Sexo	Alelos	n	Fumo		P
			nº	%	
Homens	CC+TC	305	92	30,2	0,63
	TT	105	35	33,3	
Mulheres	CC+TC	230	55	23,9	0,60
	TT	98	27	27,6	
Homens	TT+TC	336	106	31,5	0,69
	CC	74	21	28,4	
Mulheres	TT+TC	260	68	26,2	0,43
	CC	68	14	20,6	

P = significância estatística

Na Tabela 4 não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre a frequência de tabagismo em função do sexo, estratificado por genótipo, apesar de os homens

apresentarem 6% a mais de tabagismo declarado (31,0%) do que as mulheres (25,0%), mas sem atingir significância ($p=0,09$).

Depois de estratificado para sexo, a distribuição dos três genótipos avaliados, TT, TC e CC foi similar.

Tabela 4 – Frequência observada de hábito tabágico declarado segundo sexo estratificado por genótipo e comparação do desfecho (hábito tabágico) entre genótipo e sexo (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

<i>Genótipo/sexo</i>	<i>n</i>	<i>Fumo</i>		<i>IC95%</i>	<i>P</i>
		<i>nº</i>	<i>%</i>		
Todos genótipos					
homens	410	127	31,0	26,5 a 35,7	0,09
mulheres	328	82	25,0	20,4 a 30,1	
Total	738	209	28,3	25,1 a 31,7	
CC					
homens	74	21	28,4	18,5 a 40,1	0,38
mulheres	68	14	20,6	11,7 a 32,1	
TC					
homens	231	71	30,7	24,9 a 37,1	0,29
Mulheres	162	41	25,3	28,8 a 32,7	
TT					
homens	105	35	33,3	24,4 a 43,2	0,47
Mulheres	98	27	27,6	19,0 a 37,5	
Ambos os sexos					
CC	142	35	24,6	17,8 a 32,6	0,49
TC	393	112	28,5	24,1 a 33,2	
TT	203	62	30,5	24,4 a 37,4	
Total	738	209	28,3	25,1 a 31,7	

P = significância estatística; IC (Intervalo de confiança) 95%.

Observa-se na tabela 5 a comparação entre sexo estratificado por genótipo e o desfecho depressão. A ocorrência de depressão foi três vezes maior em mulheres (18,0%; IC95% 14,0 a 22,6) do que em homens (5,1%; IC95% 3,2 a 7,7) no grupo total, independentemente do genótipo, ou seja, os alelos estão homogeneamente distribuídos para o sexo feminino ($p<0,01$). Quando se procurou a relação de cada genótipo com depressão e sexo, verificou-se que os indivíduos com TC e TT confirmam essa maior ocorrência no sexo feminino, com significância estatística ($p<0,01$). Para os indivíduos com alelo CC, a ocorrência de depressão não foi significativa, embora com o n pequeno ($p=0,33$).

Tabela 5 – Frequência observada de BDI \geq 15 declarado segundo sexo estratificado por genótipo e comparação do desfecho entre genótipo e sexo (n=738), Passo Fundo, RS, 2006

<i>Genótipo/sexo</i>	<i>n</i>	<i>Escore BDI \geq 15</i>			<i>P</i>
		<i>n°</i>	<i>%</i>	<i>IC95%</i>	
Todos genótipos					
homens	410	21	5,1	3,2 a 7,7	<0,01
mulheres	328	59	18,0	14,0 a 22,6	
total	738	80	10,8	8,7 a 13,3	
CC					
homens	74	6	8,1	3,0 a 16,8	0,33
mulheres	68	10	14,7	7,3 a 25,4	
TC					
homens	231	6	2,6	1,0 a 5,6	<0,01
mulheres	162	27	16,7	11,2 a 23,3	
TT					
homens	105	9	8,6	4,0 a 15,6	0,01
mulheres	98	22	22,4	14,6 a 32,0	
Ambos os sexos					
CC	142	16	11,3	6,6 a 17,7	0,04
TC	393	33	8,4	5,9 a 11,6	
TT	203	31	15,3	10,6 a 21,0	
total	738	80	10,8	8,7 a 13,3	

P = significância estatística; IC (Intervalo de confiança) 95%.

A frequência observada de tabagismo entre os participantes com BDI>15, estratificado por sexo e genótipo, pode ser observada na Tabela 6.

Ao avaliar-se a relação entre fumo e sintomas depressivos, indivíduos deprimidos mais frequentemente eram fumantes do que os não deprimidos para todos os genótipos; em mulheres este achado se manteve (OR 3,3; IC95% 1,7 a 6,2; $p<0,01$), mas não em homens (OR 1,4; IC95% 0,5 a 3,7 $p=0,63$). O efeito da depressão na associação para o tabagismo é mais intenso nas mulheres do que nos homens.

Quando se procurou avaliar a interferência dos genótipos, constatou-se que o alelo TT apresentou-se em maior proporção em homens fumantes com depressão que os demais alelos. A proporção de homens deprimidos TT fumantes foi maior que a de mulheres para esse estrato, porém sem significância estatística. Entre as mulheres, houve significância apenas no grupo TC, isto é, o impacto da depressão levando-as mulheres ao tabagismo ocorreu somente neste polimorfismo (OR 3,6; IC95% 1,4 a 9,2; $p<0,01$).

Nesta amostra, mulheres com depressão (45,8%) mais frequentemente eram fumantes quando comparadas às não deprimidas (20,4%), independentemente do genótipo. Nos

homens, a relação depressão e tabagismo pareceu não existir, mas nos indivíduos TT apareceu maior ocorrência de tabagismo entre os deprimidos (OR=2,8; IC95% 0,6 a 13,4), embora ainda sem significância estatística ($p=0,16$)

Para as mulheres, a relação da associação do ato de fumar com depressão foi evidente em todos os genótipos (OR=3,3; $p<0,01$); em homens, este dado não foi significativo (OR=1,4; $p=0,63$). Nesse sentido, a depressão parece ter sido fator associado ao tabagismo somente em mulheres e independente do genótipo.

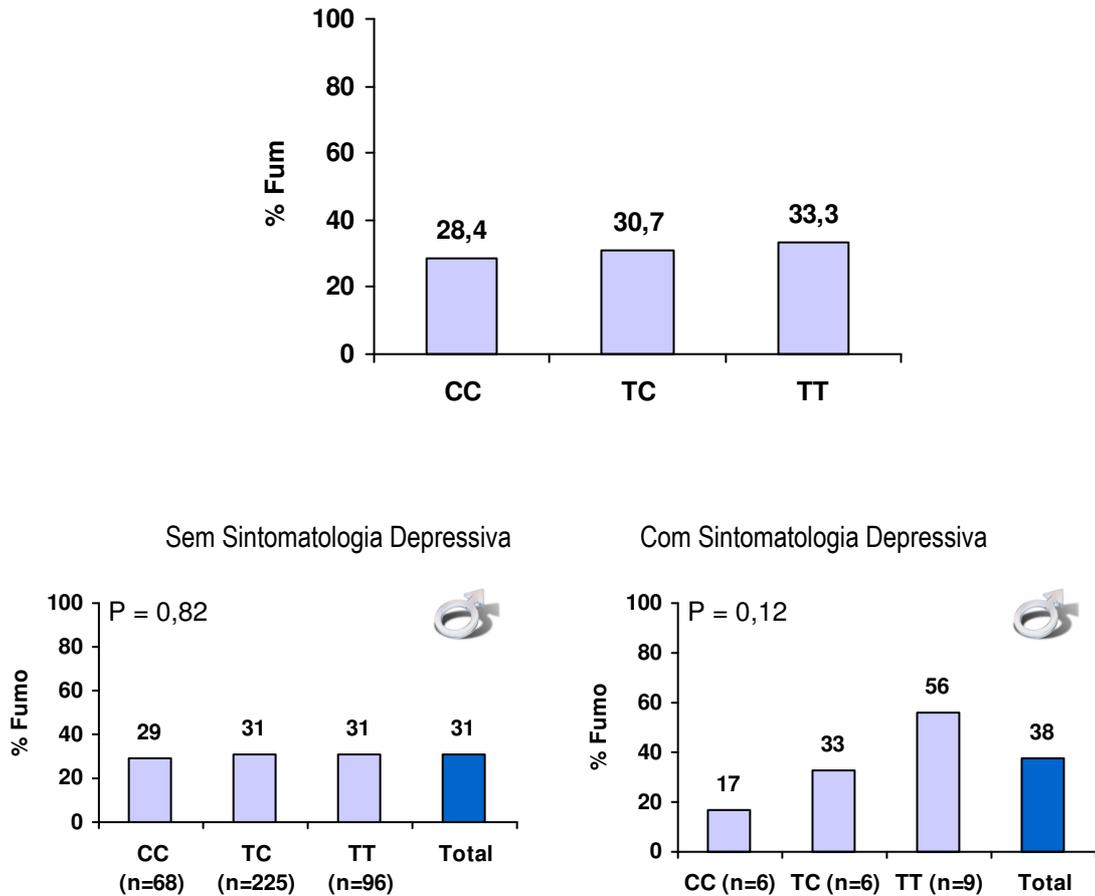
Ainda na Tabela 6, ao se testar a linearidade do efeito depressão em homens fumantes, nos diferentes genótipos, percebeu-se uma tendência linear progressiva de homens deprimidos conforme o polimorfismo mais freqüentemente virem a ser fumantes, embora sem significância estatística. Assim, para os polimorfismos CC, TC e TT os dados foram, respectivamente, OR=0,5; IC95% 0,1 a 4,8, OR=1,1, IC95% 0,1 a 7,4 e OR=2,8; IC95% 0,6 a 13,4. Mesmo quando foi usado o ponto de corte para depressão BDI ≥ 20 , não foi encontrada evidência de maior ocorrência do ato tabágico para quaisquer dos alelos.

Tabela 6 – Frequência observada de hábito tabágico declarado segundo nível de BDI estratificado por sexo e genótipo com odds ratio e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

Fator	n	Fumo		OR	IC95%	P		
		nº	%					
Genótipo								
CC	homens	BDI ≥ 15	6	1	16,7	0,5	0,1 a 4,8	0,67
		BDI < 15	68	20	29,4	-	-	-
	mulheres	BDI ≥ 15	10	4	40,0	3,9	0,7 a 19,9	0,07
		BDI < 15	58	10	17,2	-	-	-
TC	homens	BDI ≥ 15	6	2	33,3	1,1	0,1 a 7,4	0,99
		BDI < 15	225	69	30,7	-	-	-
	mulheres	BDI ≥ 15	27	13	48,1	3,6	1,4 a 9,2	<0,01
		BDI < 15	135	28	20,7	-	-	-
TT	homens	BDI ≥ 15	9	5	55,6	2,8	0,6 a 13,4	0,16
		BDI < 15	96	30	31,3	-	-	-
	mulheres	BDI ≥ 15	22	10	45,5	2,9	1,0 a 8,8	0,06
		BDI < 15	76	17	22,4	-	-	-
Todos genótipos								
	homens	BDI ≥ 15	21	8	38,1	1,4	0,5 a 3,7	0,63
		BDI < 15	389	119	30,6	-	-	-
	mulheres	BDI ≥ 15	59	27	45,8	3,3	1,7 a 6,2	<0,01
		BDI < 15	269	55	20,4	-	-	-

OR: Odds ratio (razão de chances); IC95%: Intervalo de confiança de 95% para OR; P: significância estatística. BDI: *Escore Beck Depression Inventory*.

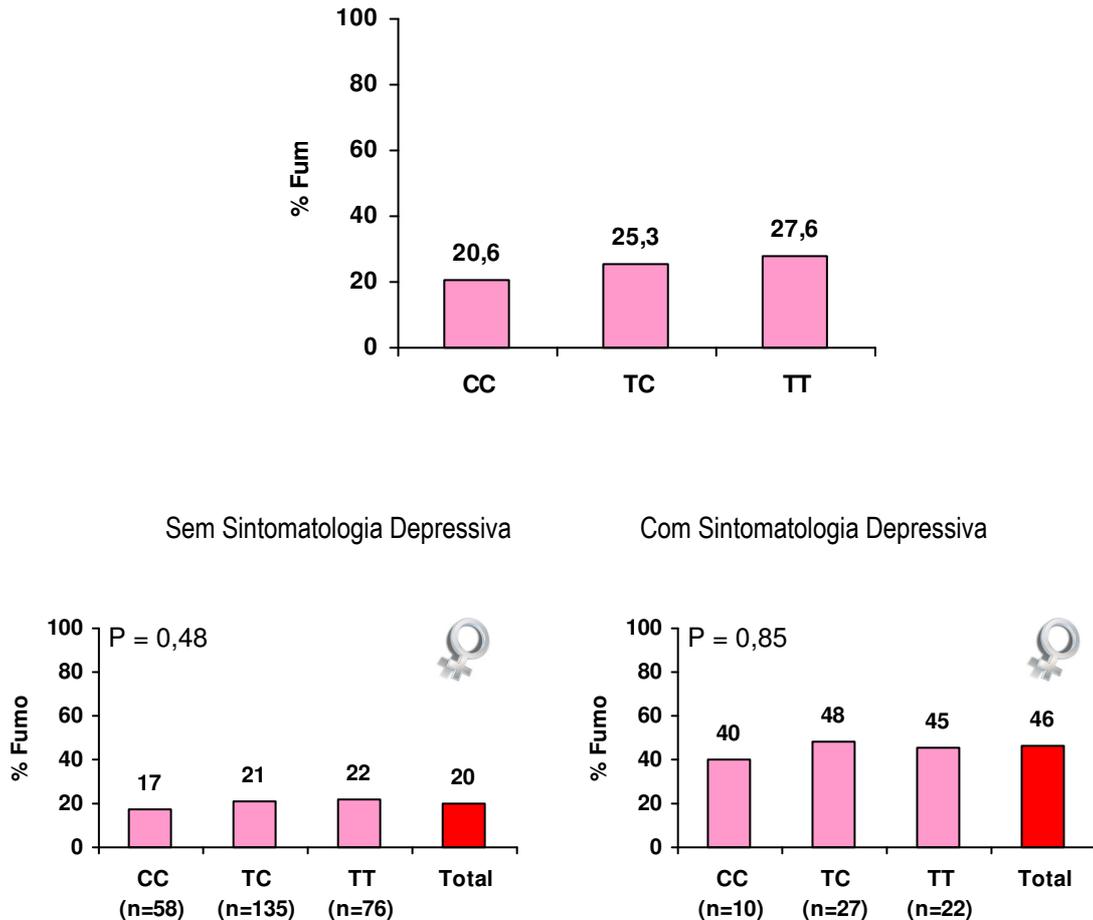
Na Figura 2 pode-se visualizar melhor esta tendência linear ao tabagismo. Homens com genótipos TT apresentaram esboço de maior tendência ao tabagismo, embora não significativa ($p=0,48$). Ao acrescentar no modelo de análise a sintomatologia depressiva, observou-se nos homens o mesmo tipo de comportamento, ou seja, homens deprimidos TT continuaram a apresentar leve maior tendência para o tabagismo, mantendo-se não significativa ($p=0,12$). Homens sem sintomatologia depressiva não apresentaram associação dos genótipos estudados com tabagismo, isto é, eram fumantes independentemente de serem CC, TC ou TT ($p=0,82$).



p = Significância por teste em quiquadrado de tendência linear

Figura 2 - Frequência observada de hábito tabágico declarado entre homens segundo genótipo estratificado por sintomatologia depressiva.

O impacto do polimorfismo para o tabagismo entre mulheres pode ser visualizado na Figura 3. Assim, verifica-se que no sexo feminino esta tendência de linearidade foi menor do que a dos homens. A presença de sintomatologia depressiva não modificou este resultado de não linearidade.



P = Significância por teste em quiquadrado de tendência linear

Figura 3- Frequência observada de hábito tabágico declarado entre as mulheres segundo genótipo estratificado por sintomatologia depressiva.

A Tabela 7 demonstra, através do estudo de regressão logística, o impacto de diversos fatores na frequência de tabagismo. A análise confirma que os polimorfismos estudados não mostraram associação significativa com tabagismo ($p=0,55$) e que houve diferença entre os sexos, sendo os homens mais frequentemente fumantes ($p=0,05$).

Mesmo depois de ajustado para outros fatores, como escolaridade (OR=2,2; IC95% 1,3 a 3,7; $p<0,01$), os homens eram mais frequentemente fumantes do que as mulheres, embora o efeito tenha se mostrado pequeno (OR 1,0 e 0,7 respectivamente)

Quando se testou a interação entre sexo e depressão, em modelo de regressão logístico, indivíduos deprimidos são mais frequentemente fumantes em relação aos não deprimidos e há mais mulheres deprimidas que homens. O impacto da sintomatologia depressiva para o ato de fumar foi maior entre as mulheres (OR=2,92 IC95% 1,6 a 5,34, $p<0,01$) do que entre os homens (OR 1,16 ;IC95% 0,46 a 2,92, $p=0,75$).

Quando ao modelo foi ajustado para etnia, observou-se que indivíduos caucasianos eram menos freqüentemente fumantes (OR=5,9; IC95% 0,41 a 0,84; p=0,004). As outras variáveis relacionadas aos hábitos tabágico não apresentaram significância estatística.

Tabela 7 – Freqüência observada de hábito tabágico declarado e sua associação com diversos fatores selecionados em modelo de regressão logística (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

<i>Fator</i>	<i>N</i>	<i>Fumo</i>		<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>P</i>
		<i>nº</i>	<i>%</i>			
Genótipo						0,55
CC	142	35	24,6	1,0	-	
TC	393	112	28,5	1,2	0,8 a 1,9	0,39
TT	203	62	30,5	1,3	0,8 a 2,2	0,28
Sexo						0,05
homens	410	127	31,0	1,0	-	
mulheres	328	82	25,0	0,7	0,5 a 1,0	
BDI						<0,01
≥ 15	80	35	43,8	2,2	1,3 a 3,7	
< 15	658	174	26,4	1,0	-	
Escolaridade						<0,01
fundamental	340	121	35,6	2,2	1,3 a 3,7	<0,01
médio	282	67	23,8	1,3	0,8 a 2,3	0,33
superior	116	21	18,1	1,0	-	

OR: Odds ratio (razão de chances); IC95%: Intervalo de confiança de 95% para OR; P: significância estatística. BDI: *Escore Beck Depression Inventory*.

CAPÍTULO 6

6 DISCUSSÃO

Com a metodologia utilizada nesta investigação, foi possível estudar, sob vários aspectos, o tabagismo na amostra selecionada.

O objetivo principal foi avaliar se o polimorfismo T102C do gene 5HT2A da via serotoninérgica poderia ter algum papel na proporção dos fumantes examinados. Considerando que trabalhos anteriores já haviam identificado uma possível contribuição para maior prevalência de depressão e que esta condição está associada ao tabagismo, delineou-se esse projeto visando controlar os fatores mencionados.

Nesse sentido, como se verá nesta seção, foi possível confirmar uma associação entre o polimorfismo em questão e a depressão, mas não com tabagismo.

6.1 Características Basais

O presente estudo permitiu avaliar o tabagismo em uma cidade de médio porte, com características étnicas e culturais bem determinadas.

A taxa global de fumantes encontrada na amostra foi de 28,3%. Essa prevalência, embora obtida com metodologias diferentes, é aproximada à encontrada pelo CEBRID, em seu último levantamento (2004) ²¹, no qual mostra índice de 24,9%. A cifra aqui detectada também não é muito distinta da taxa verificada em Porto Alegre (25%) e na região sul do Brasil (27,7%), como um todo. ²¹ Dados do *Platino Study* ¹⁰³ registraram para São Paulo prevalência de 24,0%, ainda dentro do patamar aqui registrado, embora novamente, avaliando outros tipos de participantes.

Em 2005, em estudos de base populacional em Passo Fundo, Migott e cols^{106,107,108} registraram prevalência elevada para a experimentação do tabaco na população escolar daquela cidade, identificando também o tabagismo como sério problema de saúde pública. Os dados acima mostram o peso do tabagismo na área de abrangência do estudo, o que, aparentemente, não é diferente do que se conhece do Rio Grande do Sul, estado com maior proporção de uso de fumo do país.

As explicações não são definitivas, muito menos únicas. Especula-se que o peso da indústria tabaqueira existente no Rio Grande do Sul possa ter papel significativo entre os gaúchos. Além disso, a proximidade de Passo Fundo com alguns países latino-americanos, como Argentina e Uruguai, pode estar influenciando a frequência desse hábito, já que são países com elevados percentuais de fumantes. Outra possibilidade, o predomínio da descendência européia no município onde foi realizado o trabalho, e no Rio Grande do Sul de modo geral, pode também estar contribuindo, uma vez que em muitos países da Europa a prevalência é alta, como na Itália, de 31%³, e na Alemanha, de 36,4%,³ países principais para a formação da população do Rio Grande Sul.

Geralmente, os grandes estudos e levantamentos nacionais não abrangem regiões ou cidades não próximas aos centros de pesquisas, induzindo a extrapolações nem sempre adequadas se o delineamento não tiver sido cuidadoso.

Os dados descritivos do tabagismo na amostra revelam, além da grandeza do problema, algumas situações preocupantes. A exemplo disso verificou-se que a idade para o início ao tabagismo é precoce. Desse modo, orientar sobre como evitar a experimentação inicial deveria ser um foco substancial nas ações de saúde, educacionais, e um importante princípio familiar à a se considerado na educação de crianças e jovens. Os resultados aqui demonstrados em relação à idade de início para o tabagismo corroboram com a afirmação da OMS⁹⁹, que considera o tabagismo como doença pediátrica, por se instalar na faixa etária infanto-juvenil mais frequentemente.

Alguns autores, como Malcon,^{11,12} Campos,¹⁸⁵ Mirra,¹⁸⁶ Migott e col,^{106,107,108} Salles,¹⁸⁷ Costa¹⁸⁸ e Segat¹⁸⁹, já apontavam em seus estudos que o início do hábito tabágico geralmente ocorria na fase da adolescência e que poucas pessoas começavam a fumar após atingir a idade adulta.

Portanto, são necessárias, por parte dos profissionais de saúde e dos governos, atitudes cada vez mais precoces de intervenções visando à promoção da saúde da criança. Ações educativas desenvolvidas em âmbito nacional nos últimos anos, assessoradas e coordenadas pelo Ministério da Saúde, trouxeram uma significativa mudança de paradigma – o tabagismo,

de comportamento elegante e charmoso transformou-se progressivamente, em comportamento indesejável, produtor e desencadeador de muitas morbidades.

Tradicionalmente, a iniciação do hábito de fumar pelo jovem dizia-se ser influenciada pela promoção e publicidade feita pela indústria do tabaco, além da pressão do grupo de colegas e pelas atitudes incentivadas por seus modelos de comportamento (na família e na escola). Além disso, já se sabia que adolescentes depressivos, com baixa auto-estima, tendem a apresentar maior tendência a iniciar e a manter o hábito tabágico.

Relato de estudo qualitativo ¹⁹⁰ e de base populacional ^{21,191,192} indica, à semelhança dos aqui encontrados, que o fato de os colegas de grupo serem fumantes parece ser o mais importante fator de iniciação ao tabagismo

A introdução pelos jovens no mundo do abuso de SPA, incluindo a nicotina, era relacionada a comportamentos rebeldes, influência de amigos, personalidade do indivíduo, questões emocionais, traumas de infância, relações inadequadas com os pais ou figuras de autoridades. Esses conhecimentos continuam válidos, acrescidos na atualidade da noção de que a contribuição genética pode ser bastante significativa. ¹⁹³

A cessação definitiva do tabagismo geralmente só ocorre após várias tentativas, com grande número de recaídas. Em um estudo recente, de corte transversal, o uso de nicotina foi apontado como produtor de sensação de prazer. O número de tentativas para abandonar o tabagismo variou de uma a cinco vezes e os sintomas relatados como os mais desagradáveis da abstinência foram irritabilidade, ganho de peso e vontade de fumar (*craving*).

Neste trabalho, buscou-se verificar os motivos que mais levaram as pessoas ao retorno ao tabagismo, sendo os principais verificados a ansiedade e a inquietação relacionadas com a abstinência à droga. Grande parte dos tabagistas conhece os malefícios do cigarro e deseja parar de fumar; para os que não conseguem êxito, os sintomas desagradáveis da retirada do tabaco, são um dos motivos importantes de retorno ao uso. ^{194,195}

A associação de depressão levando ao tabagismo já foi verificada em outros estudos. Urbán et col. ¹⁹⁶ mostraram que o nível educacional mais baixo e a contagem elevada de pontos para depressão foram fatores de risco para o ato de fumar em homens jovens adultos. Johnson e Breslau ¹⁹⁷ também apontam associação entre depressão e tabagismo. Alguns estudos mostraram variação de OR de 1,5 a 3,0 para risco de tabagismo entre deprimidos. ^{10,197,198,199,200,201,202,203,204} A relação entre tabagismo e depressão é referendada em outras situações, como, por exemplo, no estudo de Lambert et al. ²⁰⁵, que a mostraram em portadores de câncer de cabeça e garganta.

A prevalência de depressão aqui encontrada foi de 10,8%, usando-se $BDI \geq 15$. A taxa encontrada confirmou que a depressão é uma doença psiquiátrica altamente prevalente na cidade do estudo e ratifica os números encontrados na população brasileira para depressão.^{124,125} Esses valores estão de acordo com outros estudos de prevalência^{206,207,208} que apontam os distúrbios de humor como situações freqüentes na faixa etária dos 20 aos 50 anos²⁰⁹, a mesma compreendida por este estudo ($33,2 \pm 10,8$ anos). Alguns levantamentos, entretanto, apontam freqüências diferentes o que provavelmente se deve a distintos grupos estudados, a características populacionais diferentes, a critérios não homogêneos para definir depressão e a utilização de instrumentos variados para avaliação.²¹⁰

Como os órgãos oficiais de saúde de Passo Fundo não possuem dados disponíveis abrangentes sobre depressão, não foi possível fazer comparações locais. Os resultados deste estudo, entretanto, comparados com dados de Porto Alegre, que indicam prevalência para depressão na ordem de 11%,^{37,209} mostram que a realidade local é provavelmente semelhante à de outros municípios gaúchos. Esta constatação reforça a perspectiva de que, em anos vindouros, essa condição estará entre as principais causas de perda na qualidade de vida. Nesse sentido, a parcela da população que é deprimida e que fuma certamente contribuirá com um ônus maior aos serviços de saúde, qualquer que seja o nível de atenção de saúde, pela potenciação dos danos instalados.

No que tange à questão da etnia, os resultados mostram que os caucasianos foram encontrados em maior número (70,9%) em relação aos não-caucasianos. Entre estes últimos, encontrou-se maior freqüência de depressão e de fumantes (OR 0,59; IC95% 0,41 a 0,84; $p=0,004$).

Não há evidências consistentes de que determinadas etnias mostrem perfil epidemiológico distinto para depressão ou tabagismo. Eventuais diferenças relatadas podem ter relação com a presença de fatores confundidores, tais como ambientais e socioeconômicos.²¹¹ A população brasileira é constituída por grande mistura racial. Segundo Moraes e Moraes^{212,213}, a população caucasóide é descendente principalmente dos colonizadores portugueses, mas também de espanhóis, italianos, alemães, holandeses, entre outros. Há, ainda, na formação do brasileiro parcela afro-descendente e outra originária dos indígenas.²¹⁴

Alves-Silva et al.²¹⁵ e Parra et al.²¹⁶, estudando a ancestralidade da população da região Sul do Brasil, demonstraram o intenso intercruzamento étnico ocorrido nos quinhentos anos de história do país, não havendo para a região metropolitana do estado grupo étnico isolado. Este tipo de informação não está disponível para a região de Passo Fundo. Como, a amostra das pessoas que constituem o estudo é, na sua grande maioria, de indivíduos de

origem ítalo-germânica, há maior ocorrência de maior número de indivíduos caucasóides. No entanto, não foi demonstrado efeito da etnia sobre as admissões hospitalares em pacientes com transtornos afetivos bipolares.²¹⁷

No Reino Unido foi constatado maior risco para quadros de alteração de humor entre imigrantes afro-caribenhos do que entre caucasianos.²¹⁸

Além desses aspectos, uma pesquisa genética mostrou a possibilidade de os polimorfismos DRD1, DRD3 e DRD5 estarem ligados ao início do tabagismo e que indivíduos afro-descendentes, pertencentes a esses grupos de polimorfismos, teriam predisposição a fumar, mas esse fato não foi encontrado nos indivíduos caucasóides.²¹⁹ Desse modo, parte dos trabalhos não cita a raça como parâmetro a ser avaliado quando descrevem as características demográficas dos grupos.^{220,221,222,223,224,225}

Perneger et al.²²⁰ citam que as diferenças de estado de saúde nas diferentes raças podem ser causadas, pelo menos em parte, por questões de *status* socioeconômico.

O uso da raça ou etnicidade em estudos, principalmente os epidemiológicos, tem apresentado um papel instrumental na identificação e documentação dos padrões de saúde entre determinados grupos populacionais, na tentativa de poder controlar presumíveis fatores de risco, potencialmente confundidores, e na revelação de iniquidades em saúde. Entretanto, os recortes raciais não estão isentos de tensões e questionamentos quanto aos aspectos epistemológicos, metodológicos e da capacidade explicativa dos construtos e categorias utilizados nessas pesquisas. Portanto, as questões relativas à definição, mensuração e validade do uso da variável raça e suas limitações na investigação de similaridades/diferenças biológicas ou genéticas e de pertencimento étnico têm sido objeto de reflexão crítica de pesquisadores na saúde pública.^{221,225,226,227,228,229}

No que se refere ao gênero e tabagismo, uma parte dos trabalhos relata que homens mais frequentemente são fumantes^{21,93,33,34,104,105}. Malcon et al.¹², ao revisarem fatores de risco para tabagismo na América do Sul em nove estudos, apontaram que o sexo masculino apresentou-se como fator de risco em seis estudos, ao passo que três outros apontaram o sexo feminino. Ainda, outros não demonstraram diferenças significativas entre os gêneros, mostrando não existir consistência entre os estudos quanto à diferença de prevalência entre os sexos para o tabagismo.²³⁰

Na presente pesquisa, os dados mostram existir 6% a mais de tabagismo declarado entre homens do que em mulheres. Na análise do gênero em relação ao tabagismo, os resultados aqui encontrados ficaram muito próximos ao limite de significância, indicando, aparentemente, que os homens fumam mais que as mulheres. Depois de ajustado para outros

fatores, como escolaridade, os homens mais freqüentemente eram fumantes do que as mulheres, embora, com efeito, pequeno (OR=1,0 e 0,7, p=0,05, respectivamente). Ao estratificar para genótipo, não ocorreu essa diferença estatística. Este achado alterou-se somente quando a depressão foi incluída no modelo, passando as mulheres deprimidas a serem mais freqüentemente tabagistas.

Estudos mostram que, em média, a mulher possui sete anos de escolaridade e o homem 6,8 anos. Entretanto em mulheres com atividade laboral essa média sobe para 8,4 anos, ao passo que nos homens alcança 7,5 anos. Mulheres têm mais anos de estudo, freqüentam a escola em maior número e apresentam taxas de analfabetismo menores até os 15 anos do que os homens.

Nesse sentido, infere-se que as mulheres, ao se manterem um pouco mais na escola do que os homens tendem a se afastar do tabagismo.

Como observado anteriormente, a idade de início do tabagismo é precoce e, como o homem está mais afastado dos estudos até a adolescência, isso também pode estar contribuindo para que no sexo masculino se encontrem percentuais mais elevados de tabagismo.^{230,231,232}

Na presente pesquisa, é temeroso afirmar que homens mais freqüentemente foram fumantes em relação às mulheres, embora haja indícios de tal fato.

Em relação às características da história de tabagismo nos indivíduos da amostra, a maior freqüência de idade de início foi entre 15 a 19 anos. Vários estudos^{9,11,12,21,22,33,34,191,192}, inclusive alguns brasileiros, principalmente de base populacionais, mostram que a idade de início está cada vez mais precoce para o tabagismo.

Migott^{107,108} e Pasqualotti et al.¹⁰⁶ mostraram, na cidade de Passo Fundo, um início precoce do tabagismo, com idade média aos 13 anos, mas variando entre 5 a 22 anos. Esses resultados estão de acordo com a revisão sistemática de literatura de Malcon et al.¹², os quais referem que a maioria dos adolescentes (55%) na América do Sul começa a fumar entre 13 a 15 anos e 24,5% ,entre 7 a 12 anos.

Balbani et al.²³³, em um inquérito para avaliar hábito tabagístico e condutas de especialistas frente ao tabagismo, relataram também que a idade de início do hábito de fumar é precoce, variando de 11 a 22 anos, com média de 15,2 anos, observando-se que a maioria já fumava precocemente.

Encontrou-se tempo de uso de cigarros por \pm 20 anos e consumo/dia de até meia carteira pela maioria dos entrevistados, convergindo com a literatura. Uma pesquisa realizada no sul do país aponta que os indivíduos que iniciam o hábito de fumar utilizam-no por mais de

um ano e que 56% fumam mais de cinco cigarros por dia.¹² Em outra pesquisa, na qual se avaliaram o perfil dos pacientes e fatores associados ao sucesso do tratamento do fumante, os pacientes haviam fumado por 33 anos e acima de 50% deles fumavam mais de vinte cigarros ao dia, tendo feito mais de uma tentativa frustrada para parar de fumar.¹⁸⁷

Ao ser aplicado o teste de Fageström, para se verificar o grau de dependência à nicotina, observou-se que a maioria dos indivíduos da amostra foi classificada como de dependência baixa ao tabaco. Esta pesquisa, por ter sido realizada em um banco de sangue, poderá ter induzido os participantes a prestarem falsas declarações, com medo de eventual recusa de sua doação. Esta inferência pode ser feita a partir da quantidade de cigarros fumados por dia, tempo de tabagismo e número de tentativas frustradas de cessação do fumo.

Num estudo com delineamento distinto, focado para tratamento do tabagismo, a média dos resultados do teste de Fagerström foi mais elevada do que a encontrada neste estudo (13,9%), sendo com dependência grave, 22,6%; com dependência moderada, 50,2% e, com leve, 27,2%²⁸. Com base nos resultados de outras investigações, o grau de dependência tabágica moderada prevaleceu em 47% dos pacientes.¹⁸⁷

Os fatores renda familiar e escolaridade baixa foram indicativos para o ato tabágico nesta população. As pessoas deprimidas apresentaram menor escolaridade e menor renda familiar. Horta et al.²³⁴ mostraram que baixa classe socioeconômica favorecia ao tabagismo. Porém, em outro estudo do mesmo autor, esta variável não esteve associada ao comportamento de fumar.²³⁵

Ao se fazer uma reflexão sobre o papel dos fatores sócioeconômicos na saúde, reconhece-se que essas condições incorporam distintos fatores com potencial impacto sobre a saúde. Verifica-se que situações ambientais, como higiene, acesso a serviços de saúde, habitação, cuidados gerais, condições de trabalho, renda familiar, educação, influem decisivamente em comportamentos como o uso de drogas e como o tabaco, aqui avaliado.

Em relação ao uso de SPAs e aos aspectos sócioeconômicos, Muza²³⁶, apesar de afirmar que o consumo de substâncias lícitas não difere entre as classes sociais, aponta tendência ao maior consumo de substâncias ilícitas pelos mais favorecidos economicamente, por essas drogas apresentarem custo mais elevado, ao passo que os menos favorecidos têm mais facilidade de comprar drogas lícitas, como tabaco e álcool, de custo menor. Entretanto, a OMS aponta, com relação aos fatores socioeconômicos, que os menos favorecidos mais frequentemente são fumantes, seja por pouco estudo, seja por desconhecimento dos malefícios ou por menos disponibilidade de informações.^{33,98,99,101}

Quando se aborda o consumo de tabaco apenas a partir da categoria de consumo diário, nota-se que a fração de classe menos favorecida e com baixa escolaridade tende a apresentar maior taxa de prevalência de consumo às SPAs, ao passo que as classes com melhores condições socioeconômicas e educacionais mostram tendência a ter menor taxa de frequência de consumo.²³⁷ Em contrapartida, outra investigação mostrou que em escolas privadas, no Brasil, o uso de substâncias psicoativas entre os estudantes foi o comportamento de risco mais proeminente, se comparados aos seus colegas da rede pública. Isso contraria o senso comum de que as escolas particulares seriam mais protegidas de certos problemas, como o uso de drogas ilícitas, de álcool e de tabaco. O consumo de substâncias nas duas redes de ensino apresentou diferenças, com uma proporção de duas a quatro vezes maior na amostra da rede privada para todas as substâncias e padrões de uso pesquisados. Assim, parece provável que estudantes da rede particular apresentem um comportamento de uso de substâncias bem mais intenso do que os da rede pública. As razões dessa diferença podem ser variadas, mas deve ser levado em conta o maior poder aquisitivo dos jovens da rede privada, possibilitando um maior consumo de toda a sorte de mercadorias e serviços, inclusive de substâncias psicoativas.²³⁸

Uma série de atitudes contrárias ao uso do tabaco foi desencadeada em épocas recentes, que incluí, dentre outras, um volume importante de informações a respeito dos prejuízos à saúde e uma legislação que interfere, sobretudo, no poder da mídia na indução ao consumo. Esse conjunto de medidas, seguramente, alcançou mais rapidamente as classes mais favorecidas, cujo acesso às informações se dá sem dificuldades, o que nem sempre é possível às classes populares.²³⁶ Entretanto, Pereira afirma que estar a par das descobertas científicas nem sempre gera uma mudança de hábitos em função desse conhecimento, tanto que se tem um alto percentual de médicos fumantes.²³⁹ Como visto no capítulo da revisão de literatura, a história da produção e do consumo de substâncias psicoativas faz parte da própria história da humanidade e deve ser entendida também como um fenômeno cultural e histórico; não existe sociedade que não tenha recorrido ao seu uso, em todos os tempos, com finalidades diversas. A falta de homogeneidade quanto aos critérios de classificação socioeconômica acarreta uma série de transtornos operacionais, dificultando a comparação transcultural dos resultados.²³⁶

6.2 Dados sobre tabagismo e 5HT2A

A rota dopaminérgica tem sido bastante estudada na neurobiologia da adição tabágica, incluindo o papel da genética. Assim, o polimorfismo DRD2 mostrou-se como o mais freqüente em fumantes, por apresentarem dificuldades na regulação da dopamina, de maneira que necessitam de estímulos externos e, muitas vezes, recorrem à nicotina para que ocorra a liberação de quantidades suficientes de neurotransmissores, objetivando produzir prazer e bem-estar. Pessoas com essas características começam a fumar mais cedo, fumam em maior quantidade e apresentam maiores dificuldades na cessação do tabagismo.²⁴⁰

O papel da rota serotoninérgica e suas variações genéticas começam a ser avaliados.

Há evidência da possibilidade de nicotina aumentar a secreção de serotonina e de alterações tanto pela retirada daquela SPA como pela redução em seu uso, levar em à diminuição da liberação daquele neurotransmissor. Isso possivelmente está envolvido com as mudanças de humor relacionadas à abstinência tabágica.^{241,242}

Lerman et al.²⁴³ e Sullivan et al.⁶⁷ investigaram a existência de associação entre comportamento impulsivo e anormalidades serotoninérgicas, com o início ao tabagismo e com a evolução para dependência nicotínica. Mostraram que os indivíduos que apresentam comportamento impulsivo tendem a iniciar a fumar mais cedo e a tornarem-se dependentes da droga mais frequentemente.^{242,244}

Pesquisas anteriores já haviam relatado associação entre o polimorfismo do gene transportador serotoninérgico e o ato tabágico.²⁴⁵ Outros estudos, detalhando diferentes momentos da rota e diferentes polimorfismos genéticos, envolvendo polimorfismos para receptores ou para transportadores do neurotransmissor deste sistema, também mostraram associação com o comportamento ao tabagismo.^{68,67,243,244,246,247}

Na análise dos genótipos encontrou-se maior proporção para o alelo TC entre os indivíduos da amostra, independentemente de seu tabagismo, embora não apresentando associação estatística de tabagismo com o tipo de genótipo. No grupo de deprimidos *versus* não deprimidos, a ocorrência de TT foi maior no primeiro e de TC no segundo. O alelo CC em ambos os casos ocorreu na mesma proporção. Quando estudado o efeito de dose dos alelos, o fato de ser mulher ou homem não mostrou diferença, portanto não influenciando no tabagismo.

Pesquisas com outros polimorfismos, mostrando as diferenças de raças nas populações, como as de Schneider et al.²⁴⁸ com o polimorfismo C677T para trombose

venosa, mostraram que as proporções dos alelos C e T eram bastante distintas entre si entre as raças, com exceção das populações africanas, nas quais o genótipo TT é inexistente e a frequência do alelo T é pequena. Em estudo realizado na Argentina, também com C677T, encontraram-se similaridades com a de Schneider et al.²⁴⁸ Aquele país possui padrões de imigração muito semelhantes ao do estado do Rio Grande do Sul, composto principalmente por imigrantes europeus, assim como na cidade do presente estudo. Nesse sentido, pode-se dizer que ocorreram similaridades na proporção dos alelos encontrados na presente amostra pesquisada, embora o polimorfismo e o evento fossem outros diferentes do presente estudo em questão.^{248,249} Lopes compilou dados de frequência do genótipo C677T em vários indivíduos saudáveis em publicações entre os anos de 1998 a 2004. Verificou prevalência para o genótipo TC entre 13,2 a 54,8%, dependendo do local e da população pesquisada. Nessa revisão menciona um estudo que mostra prevalência de TC de 54,8% em populações italianas.²⁵⁰

A presença do alelo TC, especificamente no 5HT2A, em maior frequência também foi encontrada por Prado Lima et al.⁵⁹ em estudo realizado na cidade de Porto Alegre. O alelo CC foi encontrado com alta frequência no grupo de fumantes atuais e o TT com alta frequência em quem nunca fumou ou em ex-fumantes. Os autores, entretanto, reconhecem que a associação estatística relatada poderia ser ocasional, em face do tamanho da amostra estudada. No trabalho, o fator depressão não foi controlado, o que, na realidade, foi o aspecto principal para o desenvolvimento da presente pesquisa. Efetivamente, este é um item fundamental para o entendimento desta situação, como aqui se pode demonstrar a associação entre o polimorfismo do receptor do gene 5HT2A e a depressão, mas não com tabagismo.

Esta pesquisa com o polimorfismo 5HT2A mostra a relação com depressão, possivelmente levando os indivíduos ao comportamento tabágico. Nosso estudo não mostrou associação entre idade de início com o polimorfismo 5HT2A. Os indivíduos CC iniciaram a fumar com 17,08 ($\pm 4,5$) anos, os TC, com 17,5 ($\pm 4,8$) e TT, com 17,9 ($\pm 4,5$), não mostrando significância estatística ($p=0,69$). Quando foi cruzada a idade de início com sexo, esta tendência se manteve no sexo masculino, ou seja, não apresentou diferença para início mais cedo ao tabagismo. No entanto, para o sexo feminino, indivíduos com alelo CC iniciaram a fumar com idade um pouco mais precoce (15,9 \pm 3,9 anos) e os com TT, mais tardiamente (18,2 \pm 4,5anos), porém ainda sem significância estatística ($p=0,31$).

Entretanto, ao acrescentar no modelo estatístico a variável depressão, verificou-se uma tendência à mudança para início mais precoce, embora também sem significado estatístico. Este dado reforça a especulação de o 5HT2A talvez não esteja associado com o tabagismo,

mas com depressão. Assim, indivíduos TC masculinos deprimidos apresentaram idade de início em média aos $10 \pm 7,1$ anos; quando eram CC, passava para 12 ± 12 anos e, quando TT, para $16 \pm 3,8$ anos, ou seja, mais precocemente que indivíduos masculinos sem depressão. Nas mulheres deprimidas, também se verificou iniciação mais precoce ao tabagismo quando portadoras dos alelos TC (idade média de $15,5 \pm 2,6$ anos) do que quando TT ($17,2 \pm 4,2$ anos) ou CC ($15,2 \pm 1,7$ anos).

Haggström et al.²⁵¹ estudando o polimorfismo 5HT2A, apontaram a idade de início em portadores do alelo CC em $16,9 \pm 4,6$ anos, dos TC, em $16,3 \pm 4,2$ anos e, dos TT, em $17,2 \pm 3,2$ anos, valores próximos aos aqui detectados.

Ao cruzar-se tempo de uso de tabaco com depressão, conforme o gênero, homens CC com depressão fumaram por mais tempo, semelhantemente a mulheres sem depressão. Em contrapartida, mulheres CC deprimidas são as que tiveram menor tempo de uso de tabaco. A pesquisa de Prado Lima et al.⁵⁹ mostrou semelhança neste achado.

A maioria dos fumantes tentou parar de fumar e teve sintomas de abstinência. Tais tentativas foram independentes de seus alelos. Indivíduos TC, independentemente do sexo, tenderam a realizar mais tentativas para parar de fumar que os indivíduos com os outros alelos, porém sem significância estatística ($p=0,91$). Ainda em relação às tentativas de abandono, verificou-se que quando essa variável era relacionada à depressão, os homens deprimidos CC e TC tentaram mais vezes de parar de usar tabaco do que os TT.

Embora os achados não tenham sido estatisticamente significantes quanto aos sintomas de abstinência, homens TC tiveram mais indicativos para sintomas de abstinência que os CC e TT. Já, nas mulheres, o alelo que mais esteve associado aos sintomas de abstinência foi o CC. Acrescentando a variável depressão, embora se mantendo sem significância estatística, as mulheres deprimidas TT e homens deprimidos CC apresentaram mais vezes sintomas de abstinência.

Os dados relatados por Haggström et al.^{28,251} para tentativas de abandono do cigarro são similares aos do presente estudo, mas, para haver conclusões definitivas, são necessários estudos com amostra maiores.

Outro estudo, que também utilizou a escala de Beck para avaliação da depressão, ao estudar o papel do polimorfismo genético do gene 5HT2A no sucesso do tratamento para cessação do tabagismo, identificou que indivíduos TT apresentaram maior frequência de depressão (13,1%), seguidos dos TC, com 10,4%; os de menor proporção de depressão foram CC, com 9,8%. Na presente pesquisa, os índices de depressão foram mais elevados para o

alelo CC 11,3%(IC95% 6,6 a 17,7) e para o TT 15,3%(IC95%10,6 a 21,0), e menor indicativo para o TC 8,4 (IC95%5,9 a 11,6), com $p=0,04$.²⁵¹

Tanto Prado Lima e colaboradores⁵⁹ como Haggström e colaboradores²⁵¹ indicaram associação do polimorfismo aqui estudado com o tabagismo. Ambos, entretanto, não controlaram a depressão como fator de confusão, o que pode explicar a diferença de achados em relação a esta pesquisa.

Inicialmente, os trabalhos da relação da genética com o tabagismo foram realizados com gêmeos e suas famílias, sendo elas biológicas ou adotivas. Estes estudos mostraram que a contribuição genética para o tabagismo inicialmente foi considerada modesta. Isso talvez se deva à possível complexidade da análise do fenômeno e das múltiplas inter-relações entre os genes e o meio ambiente. Mais recentemente, esta contribuição passou a ser reconhecida como substancial tanto para a iniciação no fumo como para sua manutenção e evolução para adição.^{14,193,252}

Neste trabalho, a depressão mostrou associação significativa com o 5HT2A e seus polimorfismos, mas não com tabagismo. Esse dado reforça a posição de que, possivelmente, é a depressão que leva ao ato tabágico, somando-se a outros relatos precedentes.^{2,37,50,71,79,253,254}

Embora se referindo a outro polimorfismo, é importante destacar que Mc-Govern et al.⁵⁰ encontraram associação do polimorfismo DRD2A1 com depressão, na predisposição genética para adolescentes fazerem uso de tabaco.⁵⁰

O polimorfismo 102T/C do gene do receptor 5HT2A, além da relação com o tabagismo, também está associado à depressão e ao comportamento suicida, tendo os portadores do alelo CC mais freqüentemente depressão e maior tendência ao suicídio.^{79,255} Arias e colaboradores⁷⁹ sugerem que a variação T/C no 5HT2A tem papel importante para o desenvolvimento da depressão e referendam a existência de uma heterogeneidade genética no desenvolvimento da mesma.²⁵⁵

Outro aspecto importante é que os possuidores do alelo TT foram associados mais freqüentemente como portadores de sintomas psiquiátricos existentes na fibromialgia²⁵³. No entanto, conforme se pôde computar, este é o primeiro estudo a mostrar a associação entre depressão e o 5HT2A, envolvendo o tabagismo como mais uma variável.

Este estudo apresenta algumas limitações. Apesar dos cuidados no delineamento e na seleção da amostra, esta se compôs de grande maioria de descendência europeia, jovens e saudáveis. Os participantes precisaram ser aprovados em um detalhado exame clínico para que pudessem ser doadores de sangue.

Outro possível limitante foi a eventual confusão com depressão e/ou sintomatologia depressiva, que se costuma verificar na literatura. O BDI não tem pretensão diagnóstica, pois foi desenvolvido para ser utilizado em populações diagnosticadas por meio de entrevistas clínicas, completando a avaliação pela ótica do próprio paciente. Há diferentes propostas em relação ao ponto de corte para abalizar os níveis de depressão através do BDI. O *Center for Cognitive Therapy* indica, para amostras previamente diagnosticadas, os seguintes escores: menor que 10 pontos, sem depressão ou depressão mínima; de 10 a 18 pontos, depressão leve ou moderada; de 19 a 29 pontos, depressão moderada a grave; de 30 a 63 pontos, depressão grave²⁵⁶. No entanto, Kendall et al.²⁵⁷ recomendam escores acima de 15 pontos para detectar disforia e que sejam considerados depressão os escores iguais ou superior a 20 pontos. Para contornar esta situação, utilizou-se o Inventário de Beck^{179,181} e escolheu-se o ponto de corte de 15 ou mais pontos, para diminuir a possibilidade de apenas se encontrarem pessoas com sintomatologia depressiva.

A classificação estandardizada dos pacientes em fumantes ou não-fumantes pode não ter sido satisfatória para descrever as múltiplas facetas da questão genética ligadas ao tabagismo, bem como a exclusão dos pacientes ex-fumantes.²⁵⁸ Tanto tabagismo como depressão são condições com características complexas, provavelmente resultantes da interação de vários genes com múltiplos fatores do meio ambiente. A carência de definições precisas de padrões fenotípicos e genótipos contribuiu para as limitações deste estudo e de outros com características similares.

Outra limitação possível refere-se ao tamanho amostral. Mesmo se tendo incluído mais de 50% de participantes em relação ao cálculo inicial, o número de voluntários não foi suficiente em muitos aspectos, como para estratificar em vários grupos ou subgrupos, e isso pode provocar o que se chama de queda de poder, pois ocorre redução de n amostral. Esta é uma situação freqüente em estudos genéticos, onde são necessárias grandes populações, tornando-os particularmente dispendiosos.

O estudo do uso e abuso de SPAs, mais especificamente de nicotina através do tabaco, relacionados à depressão é complexo e envolve fatores de risco genéticos e ambientais múltiplos. Isso dificulta a replicação de muitos resultados. Nesse contexto, este estudo, apesar de reconhecidas limitações, corrobora para a potencialidade do papel do gene serotoninérgico (5HT2A) na depressão e, com isso, no comportamento em relação ao tabagismo.

6.3 Considerações Finais

Os resultados aqui apresentados suportam a hipótese de que o polimorfismo 5HT2A está relacionado com depressão, mas não para o tabagismo.

Nossos dados são concordantes com a literatura em muitos aspectos.

Assim, tabagismo e depressão são duas situações que se inter-relacionaram nessa amostra, pois pacientes deprimidos mais frequentemente eram fumantes, e, entre os fumantes, encontrou-se maior frequência de deprimidos. Estes resultados são consentâneos com a posição de que tabagismo e depressão possam ser considerados como doença dual.

Quanto ao polimorfismo estudado, a associação foi significativa apenas com depressão, dado também já registrado na literatura. Indivíduos homocigotos CC parecem estar protegidos para depressão, porém essa associação se mostrou de forma muito modesta nesta amostra.

Os achados no presente trabalho demonstram existir apenas uma fraca relação entre a presença do 5HT2A e o desenvolvimento para o tabagismo.

A metodologia laboratorial montada respondeu às necessidades deste estudo. Portanto, expandir este campo de investigação poderá ser possível por meio de estudos com outros delineamentos, uma vez que o uso e o abuso de substâncias é um tema complexo e que envolve múltiplos fatores de risco, genéticos e ambientais.

A presente investigação adiciona alguns pontos na tentativa de elucidar os mecanismos biomoleculares do tabagismo e da depressão, vislumbrando no futuro um diagnóstico mais preciso para as doenças duais, quiçá esboçando um tratamento personalizado de acordo com o genoma de cada paciente. Mesmo assim, os resultados aqui apresentados devem ser utilizados com cautela por se tratar de um estudo transversal e porque alguns dos itens não puderam ser totalmente explorados em razão da amostra limitada e das características específicas da população estudada.

De qualquer forma, pode-se verificar que o polimorfismo 5HT2A pode ser uma das explicações plausíveis para a gênese de muitas respostas diferenciadas ao mesmo fator causal, o tabagismo. Tanto tabagismo como depressão são morbidades de herança complexa, apontando, possivelmente, para a necessidade de estudos com populações maiores, nos quais os vários fenótipos de tabagismo possam ser investigados.

CAPÍTULO 7

7 CONCLUSÕES

Este estudo buscou relacionar o polimorfismo 5HT2A com tabagismo, controlando depressão. Com base nos achados observados nesta pesquisa, puderam ser estabelecidas as conclusões abaixo:

- Houve associação entre o polimorfismo 5HT2A e depressão, com significância estatística em relação a todos os alelos e depressão ($p < 0,01$). Tanto homens quanto mulheres portadores dos alelos TC e TT foram mais freqüentemente deprimidos, mas a freqüência de depressão entre os portadores do alelo CC foi estatisticamente semelhante à dos não deprimidos;
- Não houve associação entre o polimorfismo 5HT2A e tabagismo, em relação a todos os alelos ($p = 0,49$). A freqüência de tabagismo tanto em homens como em mulheres portadores dos três tipos de alelos (CC, TC e TT) foi estatisticamente similar ($p = 0,09$).

Estas conclusões foram oriundas da síntese dos seguintes achados:

- encontrou-se maior número de pessoas deprimidas e tabagistas entre os indivíduos com baixa escolaridade;
- entre os não caucasóides, observou-se maior número de tabagistas;
- os homens foram mais freqüentemente tabagistas do que as mulheres, embora sem significância estatística;
- as mulheres foram mais freqüentemente deprimidas que os homens;
- entre os indivíduos deprimidos, independentemente do sexo, encontrou-se maior número de tabagistas;
- a freqüência de tabagismo foi independente do genótipo 5HT2A (CC, TC e TT).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Organización Panamericana de la Salud. Banco Mundial. La epidemia del tabaquismo. Los gobiernos y los aspectos económicos del control del tabaco. Washington, DC: OPS; 2000. Publicación Científica 577.
- 2 Wagener KE, Mackay J. The global tobacco disease pandemic: nature courses. Taylor & Francis. Global Public Health. 2006; 1:65-86.
- 3 Shafey O, Dolwick S, Guidon GE, editors. Tobacco Control Country Profiles. 12th world conference on Tobacco or Health Held in Helsinki, Finland during August 2003. The American Cancer Society. World Health Organization and International Union Against Cancer jointly publish this edition of the monograph. The World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention and World Bank Group provided, in kind, data and personnel resources in support of this project. Second edition. 2003.503p.
- 4 Rosemberg J. Nicotina: droga universal [monografia na internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2005 [capturado em 2005 jul 8]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicações/nicotina.pdf>
- 5 Seibel SD, Toscano Junior A, organizadores. Dependência de drogas. São Paulo: Atheneu; 2001. 269p.
- 6 Mackay J, Eriksen M, Shafey O, editors. The Tobacco Atlas. 2 ed. Geneva: World Health Organization; 2006: 128p.
- 7 Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. Nicotine Tob Res. 2000; 2(1):19-37.
- 8 Laviolette SR, Van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bringing the gap from molecules to behaviour. Nat Res Neurosci. 2004; 5 (1):55-65.
- 9 Marques ACPR, Cruz MS. O adolescente e o uso de drogas. Rev Bras Psiquiatr. 2000 Dez; Suppl 22: 32-3.
- 10 Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine dependence in young adults: prevalence, correlates and associated psychiatric disorders. Addiction 1994; 89:742-53.
- 11 Malcon MC, Menezes AMB, Chatkin M. Prevalência e fatores de risco para tabagismo em adolescentes. Rev Saúde Pública. 2003; 37(1): 1-7.

12 Malcon MC, Menezes AMB, Maia M de F, Chatkin M, Victora CG. Prevalence of and risk factors for cigarette smoking among adolescents in South America: a systematic literature review. *Rev Panam Salud Publica*. 2003; 13(4): 222-28.

13 Nowlis H. A verdade sobre as drogas. Lisboa: GPCCD; 1979.215p.

14 Chatkin JM. A influência da genética na dependência nicotínica e o papel da farmacogenética no tratamento do tabagismo. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(6):573-9

15 Zago JA. Drogadição: um jeito triste de viver. *Inform Psiq*. 1994; 13(4):155-58.

16 Valença AM, Nascimento I, Nardi AE, Zin W, Guitman G, Figueira I, et al. Nicotina, ansiedade e depressão: série psicofarmacologia 73. *J Bras Psiquiatria*. 1998; 46: 242-49.

17 Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezzasalma MA, Lopes FL, Zin W. Transtorno de pânico e tabagismo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001; 23(4): 229-32.

18 Achutti AC, Menezes AMB. Epidemiologia do tabagismo. In: Achutti AC. *Guia Nacional de Prevenção do Tabagismo*. 1 ed. Rio de Janeiro: Vitro Comunicação e Editora; 2001. p. 9-24.

19 Graeff FG. *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação*. 2.ed. São Paulo, EPU, 1989,183p.

20 Prignot J. Towards a tobacco-free world. *Arch Chest Disue*. 2001; 56(1): 79-83.

21 Galduroz JC, Noto AR, Nappo AS, Carlini EA. V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. [CEBRID]. Universidade Federal de São Paulo. 2004. [capturado em 2006 Nov 30]. Disponível em:
<http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/levantamento_brasil2/index.htm>

22 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. [INCA]. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer*. Rio de Janeiro: Programa de Tabagismo da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro Subsecretaria de Ações e Serviços de Saúde Pública. 2002. [capturado 2006 ago 28]. Disponível em:

<http://www.saude.rio.rj.gov.br/cgi/public/cgilua.exe/web/templates/htm/v2/view_TAB_saibamais.htm?editionsectionid>

23 Organização Mundial de Saúde [OMS]. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Décima Revisão [CID 10]. Traduzido pela Faculdade de Saúde Pública de São Paulo - Centro Colaborador da OMS para Classificação de Doenças em Português - 4ª ed – São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo. [EDUSP. 1996/1997].

24 Eisner MD, Yelin EH, Trupin L, Blanc PD. Asthma and smoking status in a population-based study of California adults. *Public Health Rep.* 2001 Mar-Apr; 116(2):148-57.

25 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Controle de Tabagismo e Prevenção de Câncer. Instituto Nacional do Câncer [INCA]. Práticas para implantação de um programa de controle do tabagismo. Brasília; 1998.

26 Schol V. Guia de manejo del tabaquismo: la evidencia y que estrategias se recomiendan para ayudar a nuestros pacientes a dejar de fumar? *Evidenc Primaria.* 2000; 3 (5):143-47.

27 Morchon S, Blasco JA, Rovira A, Arias CN, Ramon JM. Effectiveness of smoking cessation intervention in patients with cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54 (11):1271-76.

28 Haggsträm FM, Chatkin JM, Cavalet-Blanco D, Rodin V, Fritsher CC. Tratamento do tabagismo com bupropiona e reposição nicotínica. *J. Pneumologia.* 2001; 27(5): 255-261.

29 Chatkin JM, Abreu CM, Haggstram FM, Blanco DC, Rodini V, Werutsky G et al. Comparison of therapeutic regimens for smoking cessation. *Society for Research on Nicotine and Tobacco.* 2001; 1(1), 17.

30 Haggstram FM, Dillenburg GA, Abreu CM, Chatkin JM. Manejo terapêutico do abandono do tabagismo. *Rev Méd PUCRS.* 2000; 10:55-61.

31 Muñoz J; Méndez F; Misticone S; Ojea S. Evaluación de la función pulmonar en adultos fumadores asintomáticos. *Gac Médica Caracas.* 1999 Ene/Mar. 107(1):61-7.

32 Goldfarb LMCS. Avaliação de um programa piloto de prevenção do tabagismo em quatro escolas do município do Rio de Janeiro. [Dissertação]. Escola Nacional de Saúde Pública; 2000. 280 p.

- 33 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [INCA]. Convenção Quadro do Controle do tabaco. Tabaco e pobreza, um círculo vicioso. Brasília; 2004. [capturado em 2006 mai 10]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=programa&link=conceçãoquadro.pdf>>
- 34 Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional do Tratamento e Prevenção Primária [CONTAPP]. Falando sobre tabagismo. Rio de Janeiro: 1996. [capturado em 2006 mai 10]. Disponível em: <www.enfermary.hpg.com.br/tabagismo/2000>
- 35 Pomerleau DF. Nicotine and the central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. *Am J Med.* 1992; 93 Suppl. 1: 114-20.
- 36 Marques ACPR, Campana A, Gigliotti A de P, Lourenço MTC, Ferreira MP, Laranjeira R. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. *Rev Bras Psiquiatr* 2001; 23(4): 200-14.
- 37 Rondina RC, Gorayeb R, Botelho C. Relação entre tabagismo e transtornos psiquiátricos. *Rev Psiquiatr Clín.* [periódico online]. 2003 [capturado 2006 Abr 09]; 30 (6):221-28. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832003000600005&lng=pt&nrm=iso>
- 38 Deitos FT, Santos RP, Pasqualotto AC, Segat FM, Guilande S, Benvegnú LA. Prevalência do consumo de tabaco, álcool e drogas ilícitas em estudantes de uma cidade de médio porte do sul do Brasil. *Inform Psiq.* 1998; 17(1):11-16.
- 39 Bolzan A, Peleteiro R. Tabagismo durante a adolescência Inicial: Estudo em escolares argentinos. *J. Ped.* 2003. 7 (5):46-66.
- 40 Sampablo L. Deshabitación Tabáquica x Bupropion: la ansiedad y la depresión como índices de eficacia terapéutica. *Arch Bronconeumol.* 2002; 2 (8):351-55
- 41 Schenker Mi, Minayo M C S. A implicação da família no uso abusivo de drogas: uma revisão crítica. *Ciência & Saúde Coletiva.* [periódico na Internet]. 2003 [citado 2007 Jan 29]; 8(1): 299-306. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232003000100022&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S1413-81232003000100022.
- 42 Seura A. Cigarro: epidemia nacional. *Droga e Família.* Associação Brasileira de Apoio às Famílias de Drogadependentes. [ABRAFAM]. Ano III. São Paulo; 2002. p.13-17.

- 43 Martins EC, Cataldo Neto A, Chatkin JM. O Tabagismo e a Formação Médica. *Rev Bras de Educ Med.* 2003;27(3) 178-182.
- 44 Sansores R, Venegos R, Rodriguez AS, Villalba A, Kiengeller JH. Tabaquismo en medicos mexicanos: un análisis comparativa con fumadores que no son medicos. *Rev Investigación Clín.* 2000 Mai./Abr; 52(2):161-7.
- 45 Menezes AMB, Palma E, Holthausen R, Oliveira R, Oliveira PS, Devens E et al. Evolução temporal do tabagismo em estudantes de medicina, 1986, 1991, 1996. *Rev. Saúde Pública.* 2001 Abr; 35(2): 165-69.
- 46 Sellers E, Kaplan HL, Tynadle RF. Inhibitional cytochrome P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68:35-43.
- 47 Caporaso NE, Lerman C, Audrian J, Boyd NR, Main D, Issaq HJ et al. Nicotine Metabolism and CYP2D6 Phenotype in Smokers. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* American Association for Cancer Research. 2001 Mar; 10:261-63.
- 48 Hamajima N, Katsuda M, Matsuo K, Saiko T, Ito LS, Ando M et al. Smoking Habit and Heterleukin 1BC31T Polymorphism. *J Epidemiol.* 2001 Mar; 11(3):120-5.
- 49 Hettema JM, Corey LA, Kendler K. A multivariate genetic analysis of the use of tobacco, alcohol, and caffeine in a population based sample of male and female twins. *Drug and Alcohol Dependence.* 1999 Nov; 57(1):69-78.
- 50 McGovern JA, Lerman G, Wileyto EP, Rodriguez D, Shields PG. Interacting effects of genetic predisposition and depression on adolescent smoking progression. *Am J Psychiatry.* 2004; 161:1224-30.
- 51 True WR, Xian H, Scherrer JF, Madden PAF, Buchalz KK, Heath AC et al. Common genetic vulnerability for nicotine on alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Jul; 56(7):655-61.
- 52 Hall W, Madden P, Lynskey M. The genetics of tobacco use: methods, findings on policy implications. *Tobacco Control.* 2003; 11:119-24.
- 53 Arranz B; Rosel P, Ramirez W, San L. Disfunción genética del receptor de serotonina 5 HT2A en los transtornos psiquiátricos. *Actos Esponidos de Psiquiat.* 2001 Jueres/Mar; 29(2):131-38.

- 54 Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Genetic influence on smoking - a study of male twins; *Engl J Med*. 1992 Sep; 17; 327(12):829-33.
- 55 Brody CL, Hamer DH, Haaga DAF. Depression vulnerability, cigarette smoking and the serotonin transporter gene. *Addictive Behaviors*. 2005;30:557-66.
- 56 Kendler KS, Neale MC, Sullivan P. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med*. 1999; 29:299-308.
- 57 Bjork JM, Maeller FG, Daugherty DM, Swan AC, Machado MA, Harris CL. Serotonin 2A receptor T102C polymorphism and impaired impulse control. *Am J Med Genet*. 2002; 14(3):336-39.
- 58 Patkar AA, Berretlini WH, Hoehe M, Hilk KP, Sterling RC, Gotheil E et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms and susceptibility to cocaine dependence among African-American individuals. *Addict Biological*. 2001; 6 (4):337-45.
- 59 Prado-Lima PAS, Chatkin JM, Taufer M, Oliveira G, Silveira E, Neto CA, et al. Polimorphism of 5HT2A serotonin receptor is implicated in smoking addition. *Am J Med Genet*. 2004; 128(B) 90-93.
- 60 Pasternarnak JJ. *Genética molecular humana: mecanismos das doenças hereditárias*. São Paulo: Primed; 2002. p.189.
- 61 Hoirisch A. *Implicações psiquiátricas do tabagismo*. Academia Nacional de Medicina. 2000; 160 (2):119-23.
- 62 Galizzi HR. *Depressão nas Diversas Especialidades*. In: *Psiquiatria Geriátrica*. Ewald W. Beesse e Don G. Blazer. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas. 2002; p.97-108.
- 63 Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry*. 2000; 31:350-4.
- 64 Tsoh JY, Humfleet JF, Muñoz RF, Reus VI, Hartz DT, Hall SM. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:368-74.
- 65 Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, Hayward C, Varady A. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav*. 2003; 28:462-70.

- 66 Poleskaya O, Sokolov BP. Differential Expression of the C and T alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res.* 2002; 67:812-22.
- 67 Sullivan PF, Jiang Y, Niale MC, Kendler KS, Straub RE. Association of the tryptophan hydroxylase gene with smoking initiation but progression to nicotine dependence. *Am J of Med Genet.* 2001;105:479-84.
- 68 Ishikawa H, Tsuyuka O, Hiraki I, KimkoYK, Kazue E, Yu-Lin L et al. Association between Serotonin Transporter Gene polymorphism and Smoking among Japanese Males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 831-33.
- 69 Aghajanian GK, Sanders-Bussh E. Serotonin. In: Davis KL, Chaney D, Coyle JT & Nemeroff C. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of the progress.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.15-34.
- 70 Millam MJ, Lejeune F, Golbert A. Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressants agents. *J Psychopharmacol.* 2000; 14:114-38.
- 71 Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Harrington JWH, McClay J et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science.* 2003 [capturado 2006 set 25]; 301:386-88. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org>>
- 72 Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet.* 2001; 357: 1929-32.
- 73 Arinami T, Ishiguro H, Onaivi ES. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *Eur J Pharmacol.* 2000; 410:215-26.
- 74 Fañanás L. Bases genéticas de la vulnerabilidad a la depresión Genetic foundations of vulnerability to depression. Suppl 3. [capturado em 2006 out 22]. Disponível em: <<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/sup3/suple3a.html> 2>
- 75 Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Petri S et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996; 274: 1527-30.
- 76 Koval JJ, Pederson LL, Mills CA. Models of the relationship of stress, depression, and other psychosocial factors to smoking behavior: a comparison of a cohort of students in grades 6 and 8. *Prev Med.* 2000; 30:463-77.

- 77 Sanders-Busch E, Fentress H, Hazelwood L. Serotonin 5HT2 Receptors: molecular and genomic diversity. *Mol. Interventio.* 2003; 3:319-30.
- 78 Strobel A, Gutknecht L, Rothe C, Reif A, Mössner R, Zeng Y et al. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety and depression-related personality traits. *J Neural Transm.* 2003;110 (12):1445-53.
- 79 Arias B, Gasto C, Catalan R, Gutierrez B, Pintor L, Fananas L. The 5-Ht (2a) receptor gene 102t/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Gen.* 2000; 105(8):801-4.
- 80 Camarena B, Nicolini H, Cruz C, Paez F. Association study of the serotonin transporter polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychopharmacol.* 2001; 4(3):269-72.
- 81 Melke J, Laden M, Baghei F, Rosmand R, Holm G, Björntorp P et al. Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am J Med Genetic.* 2001; 105(5):458-63.
- 82 Laje RP, Berman JA, Glassman AH. Depression and nicotine: preclinical and clinical evidence for common mechanisms. *Curr Psychaitry Rep.* 2001; 3(6):470-74.
- 83 Thorndike FP, Wernicke R, Peartman MY, Haaga DA. Nicotine dependence, PTSD symptoms, and depression proneness among male and female smokers. *Addict Behav.* 2006; 31(2):223-31.
- 84 Robert JC. *The history of tobacco in America.* University of North Carolina Press, 1949; 123p.
- 85 Books JE. *The migty leaf, tobacco through the countries.* Londres: A Redman LTDA; 1953. 159p.
- 86 Corneillet FG. *Dictionnaire des Arts et des Sciences.* Paris; 1964. 427p.
- 87 Focchi GR de A. *Tabagismo: uma revisão.* *J Psiquiatria.* 2003; 4(2)127-35.
- 88 Etges VE. *Sujeição e resistência: os camponeses gaúchos e indústria do fumo de Santa Cruz do Sul.* Santa Cruz do Sul: Editora da FISC; 1991.45p.

- 89 História do tabaco. Álcool e Drogas sem Distorção. Programa do Hospital Israelita Albert Einstein [capturado em 27 ago 2005]. Disponível em: <[www.einstein.br/alcooledrogas/Programa Álcool e Drogas](http://www.einstein.br/alcooledrogas/Programa%20Álcool%20e%20Drogas)>.
- 90 Practice Guideline for the treatment of patients with nicotine dependence [APA]. Am J Psychiatr. 1996; 153(10):1-30.
- 91 Cinciripini PM, Hecht SS, Henningfield JE, Manley MW, Kramer BS. Tobacco Addiction: Implications for treatment and Cancer Prevention. J National Institute. 1997; 89(24):1852-67.
- 92 Glynn TJ, Manley MW. How to Help your Patients Stop Smoking: A National Cancer Institute Manual for Physicians. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. NIH publication. 1998; 89-3064.
- 93 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. [INCA]. Instituto Nacional de Câncer. Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não Transmissíveis. Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA; 2004. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/documentos/publicacao_inquerito22_06.pdf>
- 94 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. [INCA]. Por que aprovar a Convenção-quadro Para o Controle do Tabaco? Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão do Controle do Tabagismo e outros Fatores de Risco de Câncer. Brasil; 2003. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=programa&link=conceçãoquadro.pdf>>
95. World Health Organization [WHO]. The world health report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Genebra. 2002. Disponível em: <www.who.int/tobaccoriks/in/smokers-es-p.pdf>
- 96 Doll R, Peto R, Wheatly K. Mortality in relation to smoking: 40 year's observations on male. British Doctors. BMJ. 1994; 309: 901-10.
- 97 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. [INCA]. Tabagismo: dados e números, 2003. [capturado em 2006 jul 9]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=dadosnum&link=mundo.htm>>.

- 98 Banco Mundial [BIRD]. Novo Desafio à Saúde do Adulto. Washington; 1991. p.104-5.
- 99 World Health Organization [WHO]. Framework Convention on Tobacco Control. [monografia na internet]. 2000 [capturado em 2006 mai 9]. Disponível em: <<http://tobacco.who.int/en/fctc.>>
- 100 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. [INCA]. Cigarro Brasileiro. Análises e Propostas para Redução do Consumo. Rio de Janeiro; 2000. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=programa&link=conceçãoquadro.pdf.](http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=programa&link=conceçãoquadro.pdf)>
- 101 World Health Organization [WHO]. Policy recommendations for smoking cessation and treatment of tobacco dependence: tools for public health. Geneva: World Health Organization; 2003. Disponível em: <<bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&nextAction=lnk&base=WHOLI>>
- 102 Costa e Silva V, Koifman S. Smoking in Latin America: a major public health problem. *Cad Saúde Publica*. 1998; 14:1-16.
- 103 Menezes AMB, Perez-Padilha R, Jardim JRB, Muiñoz A, Lopes MV, Valdivia G et al. Chronic Obstrutive Pulmonry Disess In Five Latin American Cities (The Platino Study): A Prevalence Study. *Lancet*. 2005; 366(26):1875-81.
- 104 Achutti AC, Medeiros AMB, Bassanesi SH, Azambuja MID, Klein EH, Costa EA. Hipertensão Arterial no Rio Grande do Sul. *Porto Alegre: Boletim de Saúde*. 1985; 12:6-34.
- 105 Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeir M, Cardozo S. Prevalência de tabagismo e fatores associados em área metropolitana da região Sul do Brasil. *Rev Saúde Pública* 1995; 29(1):46-51.
- 106 Pasqualotti A, Migott AMB, Maciel EN, Branco MMN, de Carvalho RMA, Dal Pizzol T da S et al .Experimentação de Fumo em Estudantes do Ensino Fundamental e Médio de Área Urbana na Região Sul do Brasil. *Interam J of Psychology*. 2006; 40 (2):213-18.
- 107 Migott AMB, Chatkin JM, Pasqualotti A de, Carvalho RMA, Dall Pizzol T. Tocacco, alcool and other substances of abuse: rates of experimentation and concomitant use. In: Annual Congress; 2005 September 17; Copenhagen, Dinamarca. *Eur Respir J. Abstrats* 15th. p.17-21.

- 108 Migott AMB, Pasqualotti A, de Carvalho RMA, Dall Pizzol T, Maciel EN, Branco MMN. Diagnóstico da Comunidade Escolar Pública e Privada em relação ao uso de substâncias psicoativas na Cidade de Passo Fundo-RS. In: 53º Congresso Brasileiro de Enfermagem. A Concretude Social e Política da Enfermagem; 2001 outubro 9-14; Curitiba-PR. p.124-25.
- 109 Mico JA, Brea MR, Vinardell AR, Corrales MOR, Ortega A. Neurobiologia de la adicción a nicotina. *Prevención Del tabaquismo*. 2000; 2(2): 101-5.
- 110 Koob GF. Neurochemical explanations for addiction. *Hosp Pract* .1997; special report:12-14
- 111 Volkow ND. The role of the dopamine system in addiction. *Hosp Pract* 1997; special report: 22-26.
- 112 Moxham J. Nicotine Addiction. *Br Med J*. 2000; 320:391-2.
- 113 Balfour DJ. The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. *Clin Pharmacol Ther*. 1982; 16: 269-82.
- 114 Pomerleau OF, Pomerleau CS. Neuroregulators and the reinforcement of smoking: towards a biobehavioral explanation. *Neurosci Biobehav*. 1984; 8:503-13.
- 115 Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001; 3-19.
- 116 Akiskal HS. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affect Disord*. 2001; 62:17-31.
- 117 Cordás TA. *Depressão: da bile negra aos neurotransmissores- uma introdução histórica*. Rio de Janeiro: Editorial Lemos; 2002; 199p.
- 118 Freeman HL. Historical and nosological aspects of dysthymia. *Acta Psychiatr Scand*. 1994; 89 (Suppl 383):7-11.
- 119 Kaplan HI, Sadock BJ. *Compêndio de Psiquiatria*. 7th ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000. p.17-38.
- 120 Freud S. Luto e Melancolia. São Paulo: Edição Seitandard Brasileira. In: *Obras Completas*. 1925; p.275.

- 121 Freud S. Extratos dos documentos dirigidos a Fliess. São Paulo: Edição Standard Brasileira. 1925. V 1.p. 222.
- 122 Masson JM. A Correspondência Completa de Sigmund. Freud e Wilhelm. Fliess (1887-1904). Rio de Janeiro: Imago 1986; p. 37-99.
- 123 Hinshelwood RD. Dicionário do pensamento Kleiniano. Porto Alegre: Artes Médicas. 1992; p.75.
- 124 American Psychiatric Association and statistical manual of mental disorders. 4th edition (DSM-IV) Washington, D. American Psychiatric Association, 1994.
- 125 World Health Organization [WHO]. Relatório sobre Saúde Mental no mundo. Editado em português pela Organização Panamericana de Saúde [OPAS] sob o título: Saúde Mental, Nova Conceção, Nova Esperança [capturado em 2006, dez 2]. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/acad/oms3.html#3>>
- 126 Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism*. 2005; 54 (5 suppl 1):24-7.
- 127 Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry*. 2004; 56 (3):140-5.
- 128 Hitsman B, Borrelli B, Mccharge DE, Spring B, Niaura R. History of depression and smoking Cessation Outcome: A Meta-Analysis. *J Cons Clin Psychol*. 2003; 71:557-663.
- 129 Malbergier A, Oliveira HP da. Dependência de Tabaco e co-morbididades psiquiátricas. *Rev Psiquiatr Clin. Órgão Oficial do Departamento e Instituto de Psiquiatria Faculdade de Medicina*. [periódico online]. Universidade de São Paulo; 2004.
- 130 Andrade LHS de, Lolio CA, Gentil V, Laurenti R. Epidemiologia dos transtornos mentais em uma área definida de captação da cidade de São Paulo, Brasil. *Rev Psiquiatr Clin*. 1999; 26:257-61
- 131 Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes J, Andreoli SB et al. Brazilian Multicentric Study of Psychiatric Morbidity. *Br J Psychiatry* 1997; 171:524-9.

- 132 Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública. Estudo de Carga de Doenças no Brasil. 1998. [capturado 2006 nov 30]. Disponível em: <www.ensp.fiocruz.br/projetos/carga/apresentação.htm>
- 133 Leite I da C, Schramm JM de A, Gadelha AMJ, Valente JG, Campos MR, Portela MC et al. Comparison of the information on prevalences of chronic diseases obtained by the health suplement of PNAD/98 and the estimated ones by the study Burden of Disease in Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*. [periódico online]. 2002. [capturado 2006 Dec 01]; 7(4): 733-741. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232002000400010&lng=en&nrm=iso>
- 134 Schramm JM de A, Oliveira AF de, Leite I da C, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004; 9(4):897-908.
- 135 Justo LP, Calil HM. Depressão: o mesmo acometimento para homens e mulheres? *Rev. Psiquiatr. Clín.* [periódico online]. 2006 [capturado 2006 Dez 13]; 33(2): 74-79. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010160832006000200007&lng=pt&nrm=iso>
- 136 Jones E. Vida e Obra de Sigmund Freud. Buenos Aires: Ediciones Horme. V. 1. 1976; p.187.
- 137 Freud S. (1927). Humor. In: Sigmund Freud obras completas. V. 21. Rio de Janeiro: Imago; 1974. 191p.
- 138 Tanskanen A, Viinamäki H, Koivumaa-Honkanen H, Jääskeläinen P, Lehtonen J. Smoking Among Psychiatric Patients. *Eur J Psychiat*. 1997; 11:179-88.
- 139 Clark LP. A psychological study of some alcoholics. *Psychoanal Rev*. 1919; 6:23-29.
- 140 De Boni R, Pechansky F. Prevalência de tabagismo em uma unidade de internação psiquiátrica de Porto Alegre. *Rev. Psiquiatr*. 2003; 25(.3):475-478.
- 141 Disalver SC. The pathologies of substance abuse and affective disorders: an integrative model? *J Clin Psychopharmacol*. 1987; 7:1-10.
- 142 Lawn SJ, Pols RG, Barber JG. Smoking and quitting: A Qualitative Study With Community-Living Psychiatric Clients. *Soc Sci Med*. 2002; 54: 93-104.

- 143 Silva A. Diretrizes sobre comorbidades psiquiátricas em dependência do álcool e outras drogas e transtornos depressivos. Associação Brasileira de Estudos do Álcool e Outras Drogas [ABEAD]; 2003 [capturado 2005 ago 29]. Disponível em:
< <http://www.abead.com.br>>
- 144 Sandyk R. Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia. *Int J Neurosci*. 1993; 70:193-7.
- 145 Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL. Depression and the dynamics of smoking: a national perspective. *J Am Med Assoc*. 1990; 264:1530-5.
- 146 Waal- Hanning HJ; de Hamel FA. Smoking habit and psychometric scores: a community study. *N Z Med J*. 1978; 88:188-91.
- 147 Ferguson DM; Lynskey MT; Horwood J. Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-old. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 53:1043-7.
- 148 Flanagan J, Manny Y. Smoking and depression. *Am J Psychiatry*. 1978; 139:541.
- 149 Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA*. 1999; 281(1): 72-76.
- 150 Frederick T, Frerichs RR, Clark VA. Personal health habits and symptoms of depression at the community level. *Prev Med*. 1988; 17:173-82.
- 151 Perez-Stable EJ, Marin G, Marin BV, Katz MH. Depressive symptoms and cigarette smoking among Latinos in San Francisco. *Am J Public Health*. 1990; 80:1500-2.
- 152 Perez GH, Nicolau JC, Romano BW. Depressão e Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis: Diferenças entre homens e mulheres. *Arq. Bras. Cardiol*. [Periódico online]. 2005 Nov. [Capturado em 2006 abril 9], 85(5):319-326. Disponível em:
Http://www.scielo.br/scielo.php?Script=Sci_Arttext&Pid=S0066-782x2005001800004&Lng=Pt&Nrm=Iso>
- 153 Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 263-5.

- 154 Carmody TP. Affect regulation, nicotine addiction, and smoking cessation. *J Psychoactive Drugs*. 1989; 21:331-42.
- 155 Machado-Vieira R, Bressan RA, Frey Benício JSC. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. *Rev. Psiquiatr. Clín.* [periódico online]. 2005 [capturado 2006 Nov 18]; 32: 28-33. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000700005&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S0101-60832005000700005.>
- 156 The World Health report 1992. Guidelines for the conduct of the tobacco smoking surveys of the general population. Geneva: World Health Organization; 1992.
- 157 Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ. Brain monoamine oxidase: a inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci-USA*. 1996; 93:1965-9.
- 158 Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and General Medical Illness. *Biol Psychiatr*. 2003; 54(3): 216-26.
- 159 Kozlowski LT, Murray, E, Jarvik M.D. Nicotine Regulation and Cigarette Smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1989; 17:93.
- 160 Brody CL, Hamer DH, Haaga DAF. Depression vulnerability, cigarette smoking and the serotonin transporte gene. *Add Behaviors*. 2005; 30(3):557.
- 161 Lima IVM, Songly EB, Vallada FHP. Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos. *Rev Psiquiatr Clin*. 2004; [capturado 2006 agost 23]; 31(1):40-43. Disponível em:
<<http://www.hcnet.usp.br//ipq/revista/v.31/NL/40/poll>>
- 162 Birkett JT, Arranz MJ, Munro J, Osburn S, Kenwin RW, Coller DA .Association analtsis of the 5HT2A gene in depression,psychosis and antipsychotic response.*neuroreport* 2001;9:2017-20.
- 163 Stabenau JR. Family pedigree studies of biological vulnerability to drug dependence. *Nida*. 1999; 1(89):5-4.
- 164 True WR, Heath AC, Scherrer JF. Genetic and environmental contributions to smoking. 1997; 92: 1277-87.

- 165 Lòpez M, Mallaquìn P, Veja M, Enr'Quez S. Genotipado em la Salud Humana. Informe de Vigilancia Tecnològica.Genona/Espanã. Fundacion General de la Universidade Autònoma de Madrid [periodico online] 2005 [capturado 2006 nov 17]; p.1-95. Disponível em: http://www.gen-es.org/02_cono/docs/genotipado_salud_humana.pdf .>
- 166 Heils S, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D et al. P. Allelic Variation Of Human Serotonin Transporter Gene Expression. *J. Neurochem.* 1996; 66: 2621-24.
- 167 Shuster L. Pharmacogenetic of drugs of abuse. *Academy of Sciences.* 1989; 562:56-73.
- 168 Sánchez HN. Bases genómicas de los transtornos de la conducta. In: I Congreso Nacional de Medicina Genómica; 2004; Mexico, DF. [capturado 2006 nov 15]. Disponível em:
http://www.inmegen.gob.mx/mombo/stories/publicaciones/polif/memories_congresso.poll
>
- 169 Warren IT, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK. A MspI polymorphism in the Human serotonin receptor gene (HTR2A): detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet.* 1993; 2: 338-42.
- 170 Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Harding TA, Turner EH, Lan GK et al. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry.* 1998; 3:175-77.
- 171 Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N et al. DRD2, DRD3 and 5HT2A Receptor Genes Polymorphisms In Obsessive-Compulsive Disorder. *Mol. Psychiatry.* 1996; (6):461-65.
- 172 Nacmias B, Tedde A, Forleo P, Piacentini S, Guarnieri BM, Bortoli A et al. Association between 5-HT(2A) receptor polymorphism and psychotic symptoms in alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2001; 50(6):472-75.
- 173 Preuss UW, Koller G, Bandy B, Bahlmann M, Saykoi M. Impulsive traits and 5-HT2A receptor polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology.* 2001; 43(3):186-91.
- 174 Zhu QS, Chen K, Shih JC. Characterization of the human 5-HT2A receptor gene promoter. *J Neurosci.* 1995 Jul. 15(7 Pt 1): 4885-95.

- 175 Serretti A, Cusin C, Lorenzi C, Lattuada E, Lilli R, Smeraldi E. Serotonin-2A receptor gene is not associated with symptomatology of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 96:84-7.
- 176 Arranz MJ, Collier DA, Munro J. Analysis of a structural polymorphism in the 5TH2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett*. 1996; 217:177-8.
- 177 Prescott C, Kendler K. Genetic and Environmental Contributions To Alcohol Abuse On Dependence In A Population-Based Ample Of Male Twins. *A J Psychiatry*. 1999; 156:34-40.
- 178 Centers for Disease. Control and prevention [CDC]. Office on Smoking and Health regarding the definition of a smoker. *Cigarette Smoking Among Adults. United Sates, 1992, and Changes in the Definition of Current Cigarette Smoking. V 43. Número MM19; 342.*
- 179 Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evolution. *Clin Psychol Rev*.1988; 8:77-100.
- 180 Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*. 1989; 12:159.
- 181 Gorenstein C, Moreno RA, Bernik MA ,Carvalho SC, Nicastrí S, Cordas T. Validation of a Portugese version of the Beck Depression Inventory of the Social Adjustment Side in Brazilian Samples. *J Affect Dis*. 2002; 69(1/3):167-75.
- 182 Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portugese version of the Beck Depression Inventory (BDI) and the state-trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. *Brazilian J Med Biological Res*. 1996; 29:453-57.
- 183 Debomoy KL, Nurenberger JR JLA. Rapid Non-Enzymatic Method for The Preparation Of Hmwdna From Blood For RFLP Studies. *Nucleic Acids Research*. 1991; 19 (19):5444.
- 184 Conselho Nacional de Saúde. Resolução Normativa 196. Diretrizes e Normas Regulamentadoras das Pesquisas envolvendo Seres Humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF. (Out. 10 1996).*
- 185 Campos HS. Tabagismo entre os médicos do Distrito Federal. *Bras Méd*. 1993; 30: 20-7.

- 186 Mirra AP, Marcondes RS, Souza JMP, Stewien GTM. Tabagismo entre alunos e funcionários da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. *Saúde Soc.* 1999; 8(2): 93-108
- 187 Sales MPU, Figueiredo MR, Oliveira MI, De Castro HN. Ambulatório de apoio ao tabagista no Ceará: perfil dos pacientes e fatores associados ao sucesso terapêutico. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 (5):410-7.
- 188 Costa AD. Tabagismo em médicos e enfermeiros da cidade do Porto Motivação para deixar de fumar e grau de dependência tabágica. *Rev Port Clin Geral.* 2006; 22:27-38.
- 189 Segat FM, Santos RP, Guillande SP, Comarú A, Benvegnú LA. Fatores de risco associados ao tabagismo em adolescentes. *Adolesc Latinoam.* [periódico online]. 1998 oct/dec. [capturado 2007 Jan 18]; 1(3):163-69. Disponível em: <http://raladolec.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-71301998000300005&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1414-7130>
- 190 Tavares BF, Béria JU, Lima MS de. Prevalência do uso de drogas e desempenho escolar entre adolescentes. *Rev. Saúde Pública.* 2001; 35 (2): 150-58.
- 191 Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de tabagismo em escolares [VIGESCOLA]. Dados e Fatos de 12 capitais Brasileiras. Volume1. Instituto Nacional do Câncer. 2004. .
- 192 Silva MAM, Rivera IR, Carvalho ACC, Guerra Junior AH, Morreira TCA. Prevalência e variáveis associadas ao hábito de fumar em crianças e adolescentes. *J Pediatr.* 2006; 2(5):365-70.
- 193 Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT. The genetic determinants of smoking. *Chest.* 2003; 123(5):1730-9.
- 194 Khurana S, Batra V, Patkar AA, Leone FT. Twenty-first century tobacco use: it is not just a risk factor anymore. *Respir Med.* 2003; 97: 295-301.
- 195 Lopes FL, Nascimento I, Zin WA, Valença AM, Mezzasalma MA, Figueira I et al. Smoking and psychiatric disorders: a comorbidity survey. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35(8).
- 196 Urbán R, Kungler G, Oláh A, Szlágyi Z. Smoking and education: Do psychosocial variables explain the relationship between education and smoking behavior ? *Nicotine & Tobacco Research.* 2006; 8(4):565-73.

- 197 Johnson EO, Breslau N. Is the association of smoking and depression a recent phenomenon? *Nicotine & Tobacco Research*. 2006; 8(2):257-62.
- 198 Kandel DB, Davies M. Adult Sequelae of adolescent depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43:255-62.
- 199 Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE. Smoking cessation and major depression. *JAMA*. 1990; 264:1546-549.
- 200 Hall SM, Muñoz RF, Reus VI, Sees KL. Nicotine, negative affect, and depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1993; 61: 761-67.
- 201 Benjet C, Wagner FA, Borges GG, Medina-Mora ME. The relationship of tobacco smoking with depressive symptomatology in the Third Mexican National Addictions Survey. *Psychological Medicine*. 2004; 34: 881-88.
- 202 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). [Oxford Update Software]. The Cochrane Library. Issue 2; 2003.
- 203 Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic Risk, Number of Previous Depressive Episodes, and Stressful Life Events in Predicting Onset of Major Depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:582-58.
- 204 Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study. *JAMA*. 2000; 284:2606-610.
- 205 Lambert MT, Terrell JE, Copeland LA, Ronis DL, Duffy AS. Cigarettes, alcohol ,and depression: Characterizing head and neck cancer survivors in two systems of care. *Nicotine & Tobacco Research*. 2005; 7(2):233-41.
- 206 Veras RP, Coutinho ESF. Prevalence of depression and organic cerebral syndrome in the elderly population (Brazil). *Rev. Saúde Pública*. [periódico online]. 1991 June [capturado 2007 Jan 26]; 25(3): 209-217. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101991000300008&lng=en&nrm=iso. doi: 10.1590/S0034-89101991000300008>
- 207 Hallak LRL. Sintomas Depressivos em escolares de Rede pública de Ribeirão Preto. [dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2000.259p.

- 208 Baptista CA, Golberto JH. Prevalência de depressão em escolares de 7 a 14 anos. *Psiquiat Clín.* [capturado 2006 agost 25]. Disponível em: [http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/27\(5\)/artigos/art253.htm#inicio](http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/27(5)/artigos/art253.htm#inicio)
- 209 Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Rev. Bras. Psiquiatr.* [periódico online]. 2003 Jun [capturado 2007 Jan 26]; 25(2): 114-122. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000200013&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S1516-44462003000200013
- 210 Zimmermann PR, Carvalho JO, Mari JJ. The impact of depression and others psychosocial factors in the prognosis of chronic renal patients. *Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul.* [periódico online]. 2004 Dec [capturado 2007 Jan 08]; 26(3): 312-18. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082004000300008&lng=en&nrm=iso. doi: 10.1590/S0101-81082004000300008
- 211 Sanches M, Roberto JM. Transcultural aspects of bipolar disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [periódico online]. 2004 Oct [capturado 2006 Dec 11]; 26: 54-56. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000700013&lng=en&nrm=iso. doi: 10.1590/S1516-44462004000700013
- 212 Moraes JRF, Moraes MEH. Distribuição dos alelos HLA na população brasileira. *Hematologia Hemoterapia, São Paulo* 1996; 1 (1):18-23.
- 213 Moraes MEH, Dalalio MMO, Pereira NF. HLA class II DNA typing in two Brazilian populations. *Tissue Antigens, Copenhagen.* 1993; 41:238-42.
- 214 Probst CM, Bompeixe EP, Pereira NF, Dalalio MMO, Visentainer JEL et al. HLA polymorphism and evaluation of European, African and Amerindian contribution to the White and Mulatto populations from Paraná, Brazil. *Human Biol.* 2000; 72 (4): 597-617.
- 215 Alves-Silva J, Silva Santos M, Guimaraes PE, Ferreira AC, Bandelt HJ, Pena SDE et al. The Ancestry of Brazilian mt DNA Lineages. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 444-61.
- 216 Parra FC, Amado RC, Lambertucci Jr, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *PNAS.* 2003; 100:177-82.
- 217 Suhail K, Cochrane R. Seasonal variations in hospital admissions for affective disorders by gender and ethnicity. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998; 33(5):211-7.

- 218 Van OJ, Takei N, Castle DJ, Wessely S, Der G, MacDonald AM et al. The incidence of mania: time trends in relation to gender and ethnicity. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1996; 31(3-4):129-36.
- 219 Shields PG, Lerman C, Audrain J, Bowman ED, Main D, Boyd NR et al. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7(6):453-8.
- 220 Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Race and end-stage renal disease. Socioeconomic status and access to health care as mediating factors. *Arch Intern Méd*. 1995; 155:1201-8.
- 221 Pena S. Razões para banir o conceito de raça da medicina brasileira. *Hist Cienc Saúde*. 2005; 12(2): 321-46.
- 222 Travassos C, Williams W. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. *Cad Saúde Publica*. 2004; 20 (3): 660-78.
- 223 McClellan W, Warnock DG, McClure L, Campbell RC, Newsome BB, Howard V, et al. Racial Differences in the Prevalence of Chronic Kidney Disease among Participants in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:1710-715.
- 224 Carmen A, Peralta EZ, Ronit K, Reiner A, González E, Burchard LF et al. African Ancestry, Socioeconomic Status, and Kidney Function in Elderly African Americans: A Genetic Admixture Analysis *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17:3491-496.
- 225 Laguardia J. Raça e Epidemiologia: as estratégias para construção de diferenças biológicas. *Ciência & Saúde Coletiva*. Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. [ABRASCO]. Disponível em:
<0231/2006.http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=185>
- 226 Comstock RD, Castillo EM, Lindsay SP. Four-year review of the use of race and ethnicity in Epidemiology and Public Health Research. *Am J Epidemiol* 2004; 159(6):611-19.
- 227 Laguardia J. O uso da variável “raça” na pesquisa em saúde. *Physis* 2004; 14(2):197-234.

- 228 Hernández-Arias PR, Muntaner C. Race and ethnicity as variables in health research: what does their use tell us about health disparities. Symposium on The Politics of Race, Culture, and Health, 2002. [acessado 2005 jun 28] Disponível em: http://www.ithaca.edu/healthpolicy/race/docs/prafael_carles.pdf
- 229 Travassos C, Williams W. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. *Cad Saude Publica*. 2004; 20(3): 660-78.
- 230 Abram L. Desigualdades de gênero e raça no mercado de trabalho brasileiro. *Cienc. Cult.* [periódico online]. 2006 out/dez. [capturado 2007 Jan 18]; 58(4):40-41. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252006000400020&lng=pt&nrm=iso.
- 231 Soares LTA. Persistência das Desigualdades de Gênero no Brasil. Projeto de Análise da Conjuntura Brasileira. 2005. Disponível em: http://www.lpp-uerj.net/outrobrasil/docs/2811200516244_An%C3%A1lise_Laura_Nov05.doc
- 232 Flores-Mendoza C. Diferenças intelectuais entre homens e mulheres: uma breve revisão da literatura. *Psic Inf.* [capturado em 2006 dez 28]. 2000;(4):25-34. Disponível em: <http://editora.metodista.br/psicologo1/psi02.pdf>
- 233 Balbani APS, Montovani JC, Carvalho LR de. Tabagismo, abandono do fumo e os otorrinolaringologistas do estado de São Paulo. *Rev Bras Otorrinolaringol.* [periódico online]. 2006 Fev [capturado 2007 Jan 18]; 72(1): 96-103. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992006000100015&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S0034-72992006000100015
- 234 Horta BL, Calheiros P, Pinheiro RT, Tomasi E, Amaral KC do. Tabagismo em adolescentes de área urbana na região Sul do Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2001; 35(2): 159-64.
- 235 Horta BL, Kramer MS, Platt RW. Maternal smoking and the risk of early weaning: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 2001; 91(2): 304-7.
- 236 Muza GM, Bettiol H, Muccillo G, Barbieri MA. The intake of psychoactive substances by school-age adolescents in an urban area of Southeastern region of Brazil: II - Distribution of consumption by social levels. *Rev. Saúde Pública.* [periódico online]. 1997 Abr [capturado 2007 Jan 12]; 31(2): 163-170. Disponível en:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101997000200010&lng=es&nrm=iso. doi: 10.1590/S0034-89101997000200010

- 237 Casanellas AC, Iriba MC. Nivel Socioeconomico Y Mortalidad. *Rev San Hig P ub.* 1992; 66: 17-28.
- 238 Carlini-Cotrim B, Gazal-Carvalho C, Gouveia N. Health behavior among students of public and private schools in S. Paulo, Brazil. *Rev. Saúde Pública.* 2000; 34(6):636-45.
- 239 Pereira MG. Os médicos e o fumo. *Bras Med.* 1999; 36: 69-71.
- 240 Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Hawk LH Jr, Pinto A. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychol.* 2003; 22(5):541-8.
- 241 Madden PA, Heath AC, Pedersen NL, Kaprio J, Koskenvuo MJ, Martin NG. The genetics of smoking persistence in men and women: a multicultural study. *Behav Genet.* 1999; 29(6):423-31.
- 242 Lerman C, Shields PG, Audrain J, Main D, Cobb B, Boyd NR. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7(3):253-5.
- 243 Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Boyd NR, Shields PG. Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence. *Mol Psychiatry.* 2000; 5:189-92.
- 244 Lerman C, Caporaso NE, Bush A, Zheng YL, Audrain J, Main D et al. Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior. *American J Med Genet.* 2001; 105:518-20.
- 245 Hu S, Brody CL, Fisher C, Gunzerath L, Nelson ML, Sabol SZ et al. Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoker behavior. *Mol Psychiatry.* 2000; 5:181-88.
- 246 Hwu HG, Chen CH. Association of 5HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *Am J Med Genet.* 2000; 96:797-800.

- 247 Peroutka SJ. Serotonin receptor variants in disease: new therapeutic opportunities? *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 861:16-25.
- 248 Schneider JÁ, Rees DC, Liu YT, Clegg JB .Worldwide Distribution of a Common Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutation. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:1258-260.
- 249 Genoud V, Castanon M, Annichino-Bizzachi J. Prevalence of Three Prothombolic Polymorphisms: factor VG1691A, Factor II G20210A and Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T in Argentina. *Thromb Res.* 2000; 100: 231-38.
- 250 Lopes A. Análise do polimorfismo C677T da metilenotetraidrofolato redutase em pacientes com episódio de Trombose Venosa. [dissertação]. Porto Alegre (RS): Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2006. p.1-58.
- 251 Haggsträm FM, Chatkin JM, Cesari D, Fam CF, Fritscher CC, Oliveira G. Polimorfismo do gene 5HT2A e a cessação do tabagismo. *Rev AMRIGS.* 2005; 49 (2): 94-99.
- 252 Munafo M, Clark T, Johnstone E, Murphy M, Walton R. The genetic basis for smoking behavior: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2004; 6(4):583-97.
- 253 Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasechirli B. Association os T102C Polymorphism Of The 5-HT2A Receptor Gene With Psychiatric Status In Fibromyalgia Syndrome. *Rheumatol Int.* 2001; 21(2):58-61.
- 254 Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, Hayward C, Varady A. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav.* 2003; 28:462-70.
- 255 Arias B, Gasto C, Catalan R, Gutierrez B, Pintor L, Fananas L. Variability In The 5-HT(2A) Receptor Gene Associated With Seasonal Pattern In Major Depression. *Mol Psychiatry.* 2001; 6(2): 239-42.
- 256 Gorenstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck. Propriedades psicométricas da versão em português. In: Gorenstein C, Andrade L, Zuardi AW, editores. Escala de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos; 2000. p. 89-95.
- 257 Kendall PC, Hollon SD, Beck AT. Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cognit Res.* 1987;11:289-99.

258 Lerman C, Patterson F, Berrettini W. Treating tobacco dependence: state of the science and new directions. *J Clin Oncol.* 2005; 23(2):311-23.

ANEXO A – Critérios do HEMOPASSO para doação de Sangue

Doação de sangue

Quem pode doar sangue?

Fluxograma da coleta de sangue

O que acontece com o sangue coletado?

Dúvidas sobre doação de sangue

Quem pode doar sangue?

- Quem apresentar documento de identidade com foto (carteira de identidade, carteira profissional, carteira de motorista).
- Tiver idade entre 18 e 65 anos.
- Tiver peso mínimo de 50Kg.
- Não estiver em jejum.
- Não tiver ingerido bebida alcoólica 24 horas antes da doação.
- Não tiver fumado cigarro pelo menos duas horas antes da doação.
- Gozar de boa saúde.
- Não tenha doado sangue nos últimos 90 dias (para homem) e 120 dias (para mulher).
- Não tenha se submetido a grandes cirurgias nos últimos seis meses, pequenas cirurgias nos últimos três meses ou extração ou tratamento dentário nas últimas 72 horas.
- Não tenha apresentado manifestações ativas de alergias ou asma.
- Recebeu transfusão nos últimos 12 meses.
- Não esteja gripado ou com febre.
- Não teve hepatite ou icterícia (amarelão).
- Não teve doença de Chagas, sífilis ou malária.
- Não tenha feito tatuagem, piercing nos últimos 12 meses.

Fluxograma da coleta de sangue

- Recepção: é preenchido um cadastro com os dados pessoais.

- Micro – hematócrito (pré-triagem): exames de verificação de peso, altura, pressão arterial e anemia.
- Triagem: entrevista médica.
- Sala de coleta: em torno de 10 minutos são coletados aproximadamente 420ml de sangue.
- Sala de lanche: após a doação é oferecido um lanche ao doador.

O que acontece com o sangue coletado

A bolsa de sangue será enviada para o setor de fracionamento e será liberada para uso, se os exames laboratoriais forem negativos.

O fracionamento é a separação dos componentes do sangue em:

- Concentrado de hemácias - utilizado em pessoas com anemia ou hemorragias. A bolsa tem duração aproximada de 35 dias.
- Concentrado de plaquetas - utilizado em pessoas com leucemias ou problemas de coagulação. A bolsa tem duração de 5 dias.
- Plasma - utilizado para repor volume, proteínas. A bolsa tem duração de 12 meses.
- Imunologia - o sangue é classificado por tipo sanguíneo e fator RH.
- Sorologia - o sangue é submetido a testes para identificar sífilis, doença de chagas, hepatite B, hepatite C, HTLV e HIV. Estes exames serão realizados sob rigoroso controle de qualidade e seguem as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

Dúvidas sobre doação de sangue

• Por que o diabético não pode doar sangue?

Diabético que não pode doar sangue é aquele que chamamos de insulino dependente, ou seja, aquele que necessita de insulina para manter seu metabolismo de açúcar próximo da normalidade. Esses pacientes têm importantes alterações do sistema cardiovascular e, em consequência disto, durante ou logo após a doação de sangue podem apresentar alguma reação que agrave seu estado de saúde.

• Por que pessoas com peso inferior a 50kg não podem doar sangue?

O volume de sangue total a ser coletado é diretamente relacionado ao peso do doador. Para os homens não pode exceder a 9ml/kg peso e, para as mulheres, a 8ml/kg peso. O anticoagulante presente na bolsa de coleta liga-se ao sangue impedindo que este coagule. O volume de anticoagulante da bolsa é padronizado para um mínimo de 400ml de sangue. Logo, uma pessoa com peso inferior a 50 kg não poderia doar o volume mínimo.

• Por que menores de 18 anos não podem doar? Com autorização dos pais (ou responsável) a doação é permitida?

De acordo com a legislação brasileira que regulamenta as normas técnicas a serem aplicadas em todos os bancos de sangue do país, o menor só poderá doar sangue caso haja uma situação especial na qual seja imprescindível a sua doação. Nesse caso, deverá haver uma solicitação médica e autorização, por escrito, dos pais ou responsáveis.

• A doação de sangue é permitida durante a amamentação?

Não. A mulher que está amamentando não pode doar sangue, a menos que o parto tenha ocorrido há mais de um ano.

• Qual o tempo que o organismo leva para repor o sangue doado?

A reposição do plasma ocorre em 24 horas e a dos glóbulos vermelhos em 4 semanas. Entretanto, para o organismo atingir o mesmo nível de estoque de ferro que apresentava antes da doação, são necessários de 40 a 60 dias para os homens e de 50 a 90 dias para as mulheres. Esses são os intervalos mínimos entre as duas doações de sangue.

• Qual o conceito atual de "grupo de risco"?

Na realidade, o termo mais correto seria "comportamento de risco", ou seja, o comportamento do indivíduo que o deixaria mais exposto ao risco de adquirir uma determinada doença ou infecção.

• Por que só 1 dia de abono pela doação de sangue?

• Os exames sorológicos são realizados individualmente?

Sim, os testes sorológicos são realizados individualmente ou seja, em cada amostra isoladamente.

• O material usado na coleta de sangue é mesmo seguro?

Sim, todo o material usado para a coleta de sangue é individual, descartável, estéril e apirogênico (não causa febre). Não há nenhum risco de o doador adquirir uma doença infecciosa com a doação de sangue.

• Como se pega hepatite? Quais são os principais sintomas?

Existem três tipos principais de hepatite viral: Tipo A, Tipo B e Tipo C.

A do tipo A é de contaminação através de água e alimentos contaminados e por contato oral ou fecal. A do tipo B é de contaminação sexual ou parenteral; ou seja, agulhas e equipamentos contaminados ou transfusão sangue.

A do tipo C é de contaminação predominantemente parenteral; porém, outras formas pouco definidas podem ser envolvidas.

Os sinais mais frequentes da hepatite são: icterícia (amarelamento dos olhos), urina escura e fezes claras. Esses sinais são mais comuns na hepatite A. Na hepatite B ocorrem em 10 a 25% dos casos e na hepatite C, em apenas cerca de 5% dos casos. Os demais sintomas da hepatite são poucos específicos e lembram um quadro de gripe forte.

• Qual o tipo mais comum de hepatite?

É a hepatite A. Em cerca de 85% da população brasileira encontramos anticorpos contra o vírus da hepatite A, os quais são indicadores de contato prévio com esse agente.

• Por que só pode doar sangue quando se teve hepatite antes dos 10 anos de idade?

Porque antes dos 10 anos de idade, a probabilidade de o candidato que tenha tido hepatite do tipo A é de quase 100%. Este fato já foi confirmado em vários estudos epidemiológicos. Como a hepatite A não deixa seqüelas nem partículas virais remanescentes após a cura, não há contra-indicação em doar sangue após esse tipo de hepatite.

ANEXO B – Questionário Geral

Entrevistador : _____ N° do questionário: _____

Data: ___/___/____. Local da Entrevista: _____

Nome do Entrevistado (completo): _____

Data de Nascimento: _____

Telefone para contato: _____

Endereço: _____

1. Sexo: () Masculino () Feminino

2. Idade atual (anos completos): _____

3. Escolaridade:

() Ensino Fundamental Completo

() Ensino Fundamental Incompleto

() Ensino Médio Completo

() Ensino Médio Incompleto

() Ensino Superior Completo

() Ensino Superior Incompleto

4. Profissão/atividade profissional _____

() Ativo () Aposentado () em Benefício

5. Renda familiar (em salários mínimos): _____

6. Etnia:

() Caucasóides () Não caucasóides

7. Estado Civil : () com companheiro fixo () sem companheiro fixo

8. Procedência: _____

9. Naturalidade: _____

10. Idade que começou a fumar (anos): _____

11. Tempo de uso do tabaco (anos): _____

12. Quantos cigarro fuma por dia: _____ unidades e/ou n° de
carteiras: _____

13. Tentativas prévias de abandono do tabaco: () Não () Sim .Quantas vezes : _____

14. Por quanto tempo ficou sem usar tabaco: _____ anos; _____ - :mês/meses, _____

15. Você já apresentou sintomas de abstinência quando tentou parar de fuma/ou fez tentativas para diminuir a quantidade de cigarro fumada?

() Sim () Não

16. O que sentiu?

- () tremor nas mãos
- () insônia
- () ansiedade
- () nervosismo/irritação
- () dor de cabeça
- () viu ou ouviu coisas que na verdade não existem
- () Outros.

Quais? _____

17. O que motivou você ao retorno do uso do cigarro? _____

18. Por que você começou a fumar? _____

ANEXO C – Inventário de Depressão de Beck (BDI)

Data: ___/___/___.

Nome: _____

Estado _____ Civil: _____

Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação

: _____ Escolaridade: _____

OBS: Este questionário consta de 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve a maneira como você tem se sentindo na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo antes de fazer sua escolha.

Grupo 1

(0) Não me sinto triste.
(1) Eu me sinto triste
(2) Estou sempre triste e não consigo sair disto
(3) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

Grupo 2

(0) Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
(1) Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
(2) Acho que nada tenho a esperar
(3) Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar

Grupo 3

(0) Não me sinto um fracasso
(1) Acho que fracassei mais que uma pessoa comum
(2) Quando olho para trás, na minha vida, tudo que posso ver é um monte de fracassos.
(3) Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso

Grupo 4

(0) Tenho tanto prazer em tudo como antes
(1) Não sinto mais prazer nas coisas como antes
(2) Não encontro um prazer real em mais nada
(3) Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo

Grupo 5

(0) Não me sinto especialmente culpado
(1) Eu me sinto culpado grande parte do tempo
(2) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo
(3) Eu me sinto sempre culpado

Grupo 6

(0) Não acho mais que esteja sendo punido
(1) Acho que posso ser punido
(2) Creio que vou ser punido
(3) Acho que estou sendo punido

Grupo 7

(0) Não me sinto decepcionado comigo mesmo
(1) Estou decepcionado comigo mesmo
(2) Estou enjoado de mim
(3) Eu me odeio

Grupo 8

(0) Não me sinto de qualquer modo pior que os outros
(1) Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros
(2) Eu me culpo sempre por minhas falhas
(3) Eu me culpo por tudo de mal que acontece

Grupo 9

(0) Não tenho quaisquer idéias de me matar
(1) Eu me sinto triste
(2) Estou sempre triste e não consigo sair disto
(3) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

Grupo 10

(0) Não choro mais que o habitual
(1) Choro mais agora do que costumava

(2) Agora choro o tempo todo
(3) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que queira.

Grupo 11

(0) Não sou mais irritado agora do que já fui
(1) Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava
(2) Agora, eu me sinto irritado o tempo todo
(3) Não me irrita mais com coisas que costumava me irritar

Grupo12

(0) Não perdi o interesse pelas outras pessoas
(1) Estou menos interessada pelas outras pessoas do que costumava estar
(2) Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
(3) Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

Grupo13

(0) Tomo decisões tão bem quanto antes
(1) Adio as tomadas de decisões mais do que costumava
(2) Tenho mais dificuldade de tomar decisões do que antes
(3) Absolutamente não consigo mais tomar decisões

Grupo14

(0) Não acho, que de qualquer modo, pareço pior do que antes
(1) Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo
(2) Acho que há mudanças permanentes nas minha aparência que me fazem parecer sem atrativo
(3) Acredito que pareço feio

Grupo15

(0) Posso trabalhar tão bem quanto antes
(1) É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
(2) Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
(3) Não consigo mais fazer qualquer trabalho

Grupo16

(0) Consigo dormir tão bem como o habitual
(1) Não durmo tão bem quanto costumava
(2) Acordo 1 ou 2 horas mais cedo que o habitualmente e acho difícil voltar a dormir
(3) Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir

Grupo17

(0) Não fico mais cansado do que o habitual
(1) Fico cansado mais facilmente do que costumava
(2) Fico cansado ao fazer qualquer coisa
(3) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa

Grupo18

(0) O meu apetite não está pior do que o habitual
(1) Meu apetite não é tão bom como costumava ser
(2) Meu apetite é muito pior agora
(3) Absolutamente não tenho mais apetite

Grupo19

(0) Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente
(1) Perdi mais do que dois quilos e meio
(2) Perdi mais de 5 quilos
(3) Perdi mais de 7 quilos

Estou querendo perder peso de propósito comendo menos.

Sim _____ Não _____

Grupo20

(0) Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual
(1) Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição no estômago ou constipação
(2) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa
(3) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa

Grupo 21

(0) Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
(1) Estou menos interessada por sexo do que costumava
(2) Estou muito menos interessado por sexo agora
(3) Perdi completamente o interesse por sexo

ANEXO D - Teste de Dependência de Nicotina De Fagerström

- 1) Quanto tempo depois de levantar da cama você fuma o seu primeiro cigarro ?
 -) menos de 5 minutos (nenhum ponto)
 -) 6 a 30 minutos (1 ponto)
 -) 31 a 60 minutos (2 pontos)
 -) mais de 60 minutos (3 pontos)

- 2) Você considera difícil evitar fumar em locais onde é isto é proibido (por exemplo, na igreja ,na biblioteca, no cinema) ?
 -) sim (1 ponto)
 -) não (nenhum ponto)

- 3) A qual cigarro é mais difícil resistir ?
 -) o primeiro do dia (1 ponto)
 -) qualquer outro (nenhum ponto)

- 4) Quantos cigarros você fuma por dia ?
 -) 10 ou menos (nenhum ponto)
 -) 11 a 20 (1 ponto)
 -) 21 a 30 (2 pontos)
 -) 31 ou mais (3 pontos)

- 5) Você fuma mais freqüentemente durante as primeiras horas depois de acordar do que durante o resto do dia ?
 -) sim (1 ponto)
 -) não (nenhum ponto)

- 6) Você fuma se estiver doente a ponto de ficar de cama a maior parte do dia ?
 -) sim (1 ponto)
 -) não (nenhum ponto)

A gravidade da dependência ao tabaco pode ser classificada da seguinte forma:

Pontuação	Classificação
0 a 2 pontos	Muito baixa
3 a 4 pontos	Baixa
5 a 6 pontos	Moderada
6 a 7 pontos	Alta
8 a 10 pontos	Muito Alta

ANEXO E – Aprovação do Comitê de Ética

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP - PUCRS



Ofício nº 319/04-CEP

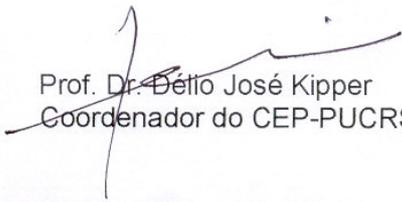
Porto Alegre, 21 de maio de 2004.

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa intitulado: "Um estudo do polimorfismo 5HT2A como elo entre tabagismo e depressão".

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Délio José Kipper
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)
Dout Ana Maria Bellani Migott
N/Universidade

(54) 331 2814 99 815393

La Migott

(recebido)

ANEXO F - Autorização da Secretaria Municipal de Saúde

Estado do Rio Grande do Sul
MUNICÍPIO DE PASSO FUNDO
Secretaria Municipal da Saúde

hemopasso

HEMOCENTRO REGIONAL DE PASSO FUNDO

PASSO FUNDO, 20 de Março de 2004.

DECLARAÇÃO

O HEMOPASSO – Hemocentro Regional de Passo Fundo – declara para os devidos fins e a pedido da parte que, a doutoranda da PUC – RS, **ANA MARIA MINGOT**, está autorizada a utilização de dados e do espaço físico desta entidade, para a realização de seu trabalho de pesquisa: **UM ESTUDO DO POLIMORFISMO 5HT2A – FAZENDO ELO DE LIGAÇÃO ENTRE O TABAGISMO E A DEPRESSÃO**, no período de Março/2004 até Dezembro/2004.

Atenciosamente,

Julio Cesar Stobbe
Diretor
HEMOPASSO

ANEXO G – Carta Informativa

Está sendo realizada uma pesquisa intitulada: Um Estudo do Polimorfismo 5HT2A como elo entre o tabagismo e a depressão, que tem como objetivo investigar a existência de um marcador genético para o tabagista depressivo, com intuito de se conhecer melhor esse agravo de saúde. Esse trabalho faz parte do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde do Curso de Doutorado, da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul –PUC-RS.

Sua participação é importante para a realização desse estudo e, caso você consentir, um profissional lhe orientará para que responda algumas perguntas, que fazem parte de alguns testes (Inventário de Becker, Teste de Fagerström e dados da entrevista) no momento da doação e coleta de sangue.

O questionário de Becker mostra a possibilidade da existência de depressão, sendo composto por 21 perguntas. Leia cuidadosamente cada uma das perguntas, posteriormente faça um círculo na resposta que melhor descrever a forma como você tem se sentindo na última semana, incluindo o dia da entrevista.

O teste de Fagerström é um questionário com 6 perguntas que fornecerão o grau de dependência de nicotina; depois da leitura, deve-se assinalar no espaço em branco com um **X**. O questionário apresenta dados como data de nascimento, sexo, escolaridade, atividade profissional, renda familiar, estado civil, fumante ou não, idade de início do tabagismo, quantos cigarros fuma por dia, tentativas prévias de abandono, o que motivou a iniciar a fumar.

É importante ressaltar que a pesquisa não lhe acarretará riscos físicos, entretanto poderá haver algum desconforto (ansiedade ou angústia) ao responder dos questionários ou na hora da doação de sangue. A pesquisadora estará presente nesses momentos e, caso necessitar, solicite auxílio.

Você pode não concordar em participar desse estudo, isso não vai alterar, de nenhuma maneira, a sua intenção voluntária de doação de sangue no Hemopasso.

Não haverá custos, cobrança ou pagamento para quem participar deste estudo. Os testes e a coleta de sangue ocorrerão no Hemopasso (banco de sangue da Cidade de Passo Fundo), em uma sessão com dia e horários fixos, sendo a doação de sangue em uma única coleta, diretamente realizada pelos funcionários do banco de sangue.

O sangue coletado será para uso restrito desse estudo, não sendo utilizado em pesquisas futuras.

Assegura-se, desde o presente momento, sigilo absoluto sobre todas as informações coletadas durante a pesquisa e privacidade quanto aos dados, considerados confidenciais.

Os resultados da pesquisa serão comunicados através de publicações científicas e de participações em eventos, preservando-se a imagem e auto-estima da população pesquisada.

Caso algum participante solicitar, terá direito aos seus resultados, que serão fornecidos individualmente, em entrevista previamente agendada com a pesquisadora.

Maiores informações ou dúvidas sobre o estudo poderão ser obtidas com a pesquisadora Ana Maria Bellani Migott, pelo telefone (54) 3311-2814 e 3316-8520 ou pelo endereço eletrônico migott@saude.upf.br, ou ainda, com seu orientador, Profº Dr. José Miguel Chatkin, no telefone (51) 3320 3318 e pelo endereço eletrônico jmchatkin@pucri.br, .

Profº Dr. José Miguel Chatkin

Orientador do Estudo

Profª .MSc.Ana Maria Bellani Migott

Pesquisadora – Doutoranda

Participante: _____

Assinatura: _____

”

Data: ____/____/____.

ANEXO H – Termo de Consentimento Informado

Eu, _____
_____, abaixo assinado, concordo em particular da pesquisa intitulada **“Um Estudo do Polimorfismo 5HT2A como elo entre o tabagismo e a depressão”**, que consta da avaliação de meus hábitos tabágicos e de algumas características emocionais, além de amostra de sangue, que será coletada diretamente pelos funcionários do Hemopasso.

Estou ciente de que este trabalho implica em comparecer duas vezes ao HEMOPASSO, uma para entrevista e aplicação de escalas e outra para coletar sangue .

Foram assegurados pelos organizadores do estudo: anonimato e confidencialidade das informações por mim prestadas durante o estudo, o direito de me retirar do estudo, sem que isto implique nenhum prejuízo para a minha pessoa e que poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. Caso existirem danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei o direito a tratamento médico e indenização, conforme estabelece a lei. Também sei que, caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Receberei orientações sobre o que é a pesquisa e seus objetivos de maneira clara e detalhada e , caso tiver novas perguntas sobre o estudo, posso chamar o pesquisador ao telefone para qualquer pergunta. Atesto que recebi e li a carta informativa detalhando o estudo e meus direitos. Declaro que recebi cópia da carta informativa e do presente Termo de consentimento.

Passo Fundo, ____ de _____ de 200_.

Nome _____.

Assinatura: _____

Testemunha: _____

ANEXO I – Artigo Um estudo do polimorfismo 5HT2A como elo de ligação entre tabagismo e depressão*

Um estudo do polimorfismo 5HT2A como elo de ligação entre tabagismo e depressão*

The study of 5HT2A polymorphism as a link between smoking and depression.

Ana Maria Bellani Migott¹, Miguel Jose Chatkin² Denise Cantarelli Machado²

RESUMO

Objetivo: Verificar a relação entre o polimorfismo genético 5HT2A, tabagismo e depressão. **Métodos:** Através de um delineamento transversal, duplo-cego, foram selecionados, no período de outubro 2004 a março de 2005, 738 sujeitos de ambos os sexos, com idade ≥ 18 e ≤ 65 anos, doadores de sangue em Passo Fundo, Brasil. Os participantes respondiam a um questionário padronizado, Beck Depression Inventory Scale (BDI), Fagerström Test for Nicotine Dependence. O polimorfismo 5HT2A foi estudado por PCR. Foram utilizadas medidas descritivas e analíticas para a determinação das frequências gênicas e genotípicas. Os dados contínuos foram analisados pelo T-test; os categóricos pelo teste exato de Fisher, *odds ratio* e intervalos de confiança. Nível de significância de 5%. Os dados foram plotados a partir da criação de banco de dados no programa estatístico SPSS versão 11.01. **Resultados:** Da amostra total, 55.6% (n=410) eram homens. A média de idade do grupo estudado foi $33,2 \pm 10,8$ anos. A prevalência de tabagismo foi de 28.3% e de pessoas com BDI > 15, de 10.8%. O alelo de maior frequência encontrado foi o TC (53,6%). Frequência total dos alelos foi de 19,2% para CC, 53,3% para o TC e 27,5% para o TT. (p=0,49). Não houve diferença significativa na prevalência de tabagismo entre os sexos (p=0,09). Os dados mostram uma distribuição homogênea dos genótipos entre os grupos no efeito de dose. A linearidade do efeito de dose do genótipo indica leve tendência dos homens com depressão e genótipo TT

ter maior ocorrência de tabagismo, embora sem significância estatística (OR=2.8; p=0.12), quando comparado a outros genótipos. Para as mulheres, a relação da associação da depressão ao ato de fumar fica mais evidente em todos os genótipos (p<0,01). Quando se testou a interação entre sexo e depressão, em modelo de regressão logístico, o impacto da sintomatologia depressiva para o ato de fumar parece ser similar entre homens e mulheres, sem significância estatística (p=0.098). A depressão parece ser fator associado ao tabagismo em mulheres. O polimorfismo 5HT2A com seus genótipos CC, TC e TT não parece estar associado com o tabagismo. **Conclusão:** A frequência de tabagismo entre os homens foi maior do que entre as mulheres. A prevalência de fumantes entre as mulheres com depressão é maior do que nas mulheres não deprimidas e do que em homens com ou sem depressão. O efeito da depressão para induzir o tabagismo é maior entre as mulheres do que entre os homens. O polimorfismo 5HT2A mostrou associação com depressão, mas não com tabagismo. **Descritores:** Tabaco. Receptores de Serotonina. Sintomas Depressivos. Polimorfismo genético.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship among the genetic polymorphism 5HT2A, smoking and depression. **Methods:** A double-blind cross-sectional design was used to select, from October, 2004 to March, 2005, 738 subjects of both sexes, with ages ≥ 18 to ≤ 65 anos, blood donors in the city Passo Fundo, Brazil. The participants filled out a standardized questionnaire, the Beck Depression Inventory Scale (BDI), and the Fagerström Test for Nicotine Dependence. The 5HT2A polymorphism was studied by PCR. Descriptive and analytical measurements were used to determine allelic and genotypic frequencies. The continuous data were evaluated using the T-test, while the categorical ones were evaluated by Fisher's exact test, odds ratio and confidence intervals. The level of significance was set at 5%. Data were plotted from a database using the SPSS program version 11.01 **Results:** Of the total sample, 55.6% (n=410) were men. The mean age of the group was 33.2 ± 10.8 years. The prevalence of smoking was 28.3% and 10.8% of the participants showed a BDI>15. The most frequent allele found was TC (53.6%). The total frequency of the alleles was 19,2% for CC, 53,3% for TC and 27,5% for TT (p=0.49). There was no significant difference in the prevalence of smoking between the sexes (p=0.09). The data showed a homogeneous distribution of the genotypes. The linearity of the effect of genotype indicated a slight, but non significant, trend in men with depression and TT genotype to have a greater prevalence of

smoking (OR=2.8; p=0.12) when compared to other genotypes. For women, the relationship between depression and smoking was evident for all genotypes (p<0.01). When the interaction between sex and depression was tested in a logistic regression model, the impact of depression on smoking frequency was similar among women and men (p=0.098). Depression was a factor associated with smoking in women. The 5HT2A polymorphism was not associated with smoking. **Conclusion:** The frequency of smoking among men was greater than among women. The prevalence of smokers was greater among women with depression than among non-depressed women and even greater than in men with and without depression. The 5HT2A polymorphism showed an association with depression, but not with smoking.

Keywords: Tobacco. Serotonin receptors. Depressive symptoms. Genetic polymorphism

*Aluna do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande Do Sul –PUCRS –Porto Alegre (RS)Brasil
1 Professora Titular da Universidade de Passo Fundo-UPF(RS)Brasil
Endereço para correspondência: Campus I - Km 171 - BR 285, Bairro São José, Caixa Postal 611 – CEP: 99001-970
E-mail: :migott@saude.upf.br.

2 Orientador Pós-Doutorado. Professor Titular de Medicina Interna - Pneumologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

3 Co-orientadora Pof.Dra do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde- Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande Do Sul –PUCRS –Porto Alegre (RS)Brasil

INTRODUÇÃO

A nicotina é uma substância psicoativa, amplamente utilizada em todo mundo ^{1,2}, cujo uso através do tabaco é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a principal causa de enfermidades evitáveis e incapacitantes, razão por que uma das metas desta organização é a busca da prevenção e do controle do ato tabágico. ^{3,4,5}

O tabagismo e a depressão, dois importantes problemas de saúde, podem ter predisposição genética comum. ^{6,7,8,9} Os motivos que levam as pessoas a usar tabaco são variados, sendo até pouco tempo apenas atribuídos a fatores comportamentais, de conduta, de personalidade e sociais. ^{10,11,12}

A dependência de nicotina parece apresentar alta característica de transmissão familiar, ¹² assim como a depressão. ^{9,13} As estimativas da herdabilidade para fumar expressas em estudos com gêmeos variaram de 46 a 84%, indicando um componente genético substancial para esse comportamento. A contribuição da genética para iniciação ao tabagismo indica proporções na ordem de 56% e ,para manutenção, em torno de 67%. ^{9,14,15}

A busca dos genes especificamente ligados ao tabagismo segue duas linhas principais: a identificação dos alelos que interferem na neurobiologia dos transmissores, como dopamina, serotonina e noradrenalina, e a identificação de genes que podem influenciar a resposta à nicotina, interferindo nos receptores ou no metabolismo da nicotina. ¹²

Os transtornos psiquiátricos associados aos transtornos por uso de substâncias psicoativas são denominados de patologia dual ou co-mórbidos. ^{16,17} Uma determinada variante genética que regula algumas das atividades dos neurotransmissores, como a serotonina, levanta, aparentemente, a probabilidade de ser um gene relacionado a essas doenças consideradas co-mórbida. ^{18,19}

O tabagismo e a depressão podem influenciar-se reciprocamente, apresentando mais que uma relação unidirecional, não sendo possível identificar a entidade que iniciou primeiro na maioria das vezes. Além disso, há possibilidade de a depressão predispor à recaída, e parar de fumar pode facilitar o desenvolvimento de episódios depressivos graves. ^{16,17,20,21}

Os índices de prevalência de doenças psiquiátricas em fumantes nos EUA mostram os seguintes dados: 88% das pessoas com esquizofrenia, 75% com depressão e 80% dos alcoólatras fumam. ²²

O sistema serotoninérgico é considerado como um dos principais sistemas envolvidos nos transtornos psiquiátricos. A serotonina liberada na fenda sináptica determina a duração e a

magnitude do efeito de prazer/recompensa quando é captada através dos receptores pós-sináptico.^{14,15,23,24}

Estudos dos polimorfismos que podem estar ligados ao tabagismo, envolvidos na biossíntese da serotonina ou os da sua recaptção, estão começando a despontar para explicações ao comportamento tabágico.^{23,24}

O caminho percorrido por alguns investigadores nos últimos anos tem se centrado nos genes que codificam proteínas implicadas de alguma maneira nas vias de neurotransmissão do sistema nervoso central para explicações referentes ao tabagismo e à depressão. Este é o caso dos genes que codificam os diferentes receptores/transportadores da rota serotoninérgica.

Entre esses está o gene 5HT e seus sete subtipos (5HT¹⁻⁷), sendo o tipo 2 caracterizado por três subtipos, 5HT2A, 5HT2B e o 5HT2C. O subtipo 2A é um gene receptor que está localizado no cromossomo 13. O polimorfismo T102C é descrito nesse receptor, onde o nucleotídeo timina(T) é substituído pela citosina(C). Essa variação não modifica o aminoácido; assim, esse polimorfismo é chamado de silencioso. Dessa variação resultam três alelos: TC,TT e CC.²⁵ Entre os vários receptores de serotonina, o receptor serotin-2A(5HT2A) é o que tem sido evidenciado nesses distúrbios.^{12,17}

O estudo dos polimorfismos genéticos em seres humanos é uma das tentativas para se explicarem doenças, comportamentos, hábitos e respostas diferenciadas a medicamentos. Há variações dentro do genoma humano em muitas doenças. Um exemplo disso são os estudos que apontam o polimorfismo 5HT2A em doenças psiquiátricas e uso de substâncias psicoativas como o tabaco, relacionado com o funcionamento deste receptor para a compreensão de desordens neuropsiquiátricas como a depressão.²⁶

Estudos das diversidades genéticas, embora controversos ainda, como o polimorfismo, mediante análise das variações existentes entre o genoma de distintos indivíduos e a população em geral, são oportunidades para pesquisar a base genética de enfermidades complexas como as patologias mentais e o uso de drogas. Esses estudos permitem a verificação das modificações que podem ocorrer nos genes que contêm as informações necessárias para o funcionamento dos receptores, proteínas transportadoras ou de enzimas metabolizadoras de substâncias (principalmente fármacos).^{12,27}

Por essas razões, a hipótese sugerida é que há vulnerabilidade genética para o tabagismo e a depressão. Nesse sentido, decidiu-se investigar se o polimorfismo do receptor 5HT2A pode estar relacionado com depressão e o desenvolvimento do hábito tabágico.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal, duplo cego, com 738 sujeitos com idades entre 18 a 65 anos, de ambos os sexos, voluntários à doação, que se dirigiram ao banco de sangue (Hemopasso) da cidade de Passo Fundo-RS e que foram selecionados de acordo com os critérios desse banco para doação, no período de outubro de 2004 a março de 2005. Foram excluídos os ex-fumantes, indivíduos com presença de co-morbidades psiquiátricas, adição a álcool ou outras drogas, estar em tratamento para depressão e/ou tabagismo, os recusados para a doação de sangue e os indivíduos que tivessem parentesco entre si de 1º e 2º graus.

Para comparar a proporção de sintomatologia depressiva entre fumantes e não fumantes, assumindo valores de 30% e 15%, respectivamente, foi estimado que fossem necessários 212 indivíduos por grupo (total 424), para um nível de significância $\alpha=0,05$ e poder estatístico de 95%. Para possibilitar a consideração de possíveis fatores confundidores e a presença de alterações foi proposto um aumento de 50% no tamanho da amostra inicial, resultando em 318 indivíduos por grupo, totalizando a amostra em 636 sujeitos.

Os participantes respondiam a um questionário padronizado com três domínios. O primeiro referia-se aos dados de identificação (idade, sexo, nível de instrução, profissão e/ou atividade profissional, renda familiar, raça, estado civil); o segundo inquiria sobre dados relacionados com tabagismo (idade de início do ato de fumar, número de cigarros fumados por dia, familiares fumantes, tentativas prévias de abandono, tempo de uso, presença de sintomas de abstinência, motivo recaídas e motivo início); o terceiro é referente à aplicação: a) do Inventário de Depressão de Beck (BDI, validado por Gorenstein e Andrade)²⁸, contendo 21 questões referentes a sintomas no estado depressivo (tristeza, desânimo, falta de prazer, culpa, fracasso, decepção, idéias suicidas, choro, irritabilidade, poder de decisão, trabalho), e sintomas somáticos (alterações de sono, apetite, peso, preocupação com a saúde e sexo). Para cada pergunta, existem quatro opções de resposta numeradas de 0 a 3, sendo que o zero (0) é o normal e o 3 é o grau m. A pontuação máxima é 63. De acordo com essa escala, os escores de 0 a 9 mostram grau mínimo de depressão; de 10 a 16, grau médio; de 17 a 29, grau moderado e de 30 a 63, grau severo. Considerando-se uma população em geral, resultado superior a 15 pontos é indicativo de depressão; b) pelo teste de dependência de nicotina de Fagerström, para avaliar o padrão de dependência. Consta de seis perguntas, de pontuações variáveis, sendo a pontuação máxima de 10 pontos. Assim, a gravidade da dependência ao

tabaco pode ser classificada da seguinte forma: de 0 a 2 pontos muito baixa; de 3 a 4 pontos baixa; 5 pontos moderada; de 6 a 7 pontos alta e, de 8 a 10 pontos muito alta .²⁹

O questionário foi aplicado pelo autor (AMBM) na própria sala de triagem do Hemopasso, após convite aos sujeitos para participarem da pesquisa, leitura da carta informativa e do termo de consentimento livre e esclarecido. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul–PUC-RS e recebeu autorização da Secretária Municipal de Saúde de Passo Fundo para a realização da pesquisa nas dependências do Hemopasso. Cada participante do estudo recebeu do entrevistador um número de formulário para que as características dos indivíduos permanecessem anônimas. Os questionários e os tubos de coletas de sangue continham o mesmo número. Nem o pesquisador nem o *staff* do laboratório tinham condições de identificar os sujeitos. O sangue foi coletado pelos funcionários do Hemopasso no momento da doação do sangue, em punção venosa única.

Para o diagnóstico molecular do polimorfismo do gene 5-HT2A, foram coletadas amostras de sangue mediante venoclise com aparato descartável a vácuo (Vacutainer) com tubos contendo EDTA 0,1% (volume final em concentração 1mg/dl), num total de 5ml de sangue. Após a coleta do material, esse foi mantido a 4°C e encaminhado ao Laboratório de Pneumologia do Instituto de Pesquisa Biomédicas do Hospital São Lucas da PUC/RS. O mascaramento das amostras foi feito através de investigação do tipo duplo-cego.

A extração do DNA, realizada segundo a técnica descrita por Debomoy e Nurnberger,³⁰ seguiu as seguintes etapas. A reação de polimerização em cadeia (polimerase chain reaction - PCR) foi executada baseada no método modificado a partir da técnica descrita por Warren.³¹ Genotipagem do gene 5HTR2A ocorreu pela técnica de RFLP/PCR (restriction fragment lenght polymorphism).

Os bancos de dados foram plotados em planilha eletrônica Microsoft Excel e analisados pelo Software estatístico SPSS (Computer program version 11.01 –Statistical Package for Social Sciences) for Windows. Os dados foram analisados através de estatística descritiva e analítica.

Para a parte laboratorial, após o cálculo das respectivas frequências gênicas, verificou-se o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Na fase analítica, os dados foram comparados entre os diferentes alelos/genótipos:

a) os dados contínuos foram comparados entre dois grupos pelo teste *t* de student para amostras independentes. As variáveis com distribuição assimétricas foram comparadas pelo teste Mann-Whitney.

b) os dados categóricos foram analisados pelo teste não-paramétrico do qui-quadrado. No caso de a amostra apresentar uma frequência esperada menor que 0,5, foi utilizado o teste exato de Fisher. Associações entre os grupos e variáveis de interesse foram estimadas com o uso de Odds Ratio (OR) e seus intervalos de confiança. O efeito de potenciais fatores confundidores (principalmente para sexo, escolaridade, genótipo, tabagismo e BDI) foram verificados. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

O grupo compreendeu 410 (55,6%) homens e 328 (44,4%) mulheres, sendo a maioria (70,9%) caucasiana. Deste total, havia 431 (58,5%) participantes com companheiro fixo e grande parte era trabalhador ativo (97,3%), com renda mensal média de três salários mínimos. A prevalência de fumantes foi de 28,3% ;a de depressão, de 10,8% (n=80). Em relação ao genótipo, o alelo em maior proporção foi o TC (n=393; 53,3%).

Tabela 1 – Descrição dos grupos conforme variáveis demográficas, socioeconômicas, comportamentais e genéticas (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

Fator	Total n = 738	Tabagismo ⁽¹⁾		P	Sintomatologia Depressiva ⁽²⁾		
		Sim n = 209	Não n = 529		Sim n = 80	Não n = 658	P
Idade, anos	33,2±10,8	34,4±11,4	32,7±10,5	0,06	30,4±9,1	33,6±10,9	0,01
Sexo, n° (%)							
Masculino	410 (55,6)	127 (60,8)	396 (53,5)	0,09	21 (26,3)	389 (59,1)	<0,01
Feminino	328 (44,4)	82 (39,2)	246 (46,5)		59 (73,8)	269 (40,9)	
Etnia, n° (%)							
caucasóide	523 (70,9)	127 (60,8)	296 (74,9)	<0,01	46 (57,5)	477 (72,5)	<0,01
não caucasóide	215 (29,1)	82 (39,2)	133 (25,1)		34 (42,5)	181 (27,5)	
Estado civil, n° (%)⁽³⁾	n = 737		n = 528			n = 657	
com companheiro fixo	431 (58,50)	123 (58,9)	308 (58,3)	0,96	39 (48,8)	392 (59,7)	0,08
sem companheiro fixo	306 (41,5)	86 (41,1)	220 (41,7)		41 (51,3)	265 (40,3)	
Escolaridade, n° (%)⁽³⁾	n = 737		n = 528			n = 657	
fundamental	340 (46,1)	121 (57,9)	219 (41,5)	<0,01	48 (60,0)	292 (44,4)	0,02
Médio	282 (38,3)	67 (32,1)	215 (40,7)		29 (36,3)	253 (38,5)	
Superior	115 (15,6)	21 (10,0)	94 (17,8)		3 (3,8)	112 (17,0)	
Trabalho, n° (%)⁽³⁾	n = 735	n = 207	n = 528			n = 655	
Ativo	715 (97,3)	201 (97,1)	514 (97,3)	0,22	79 (98,8)	636 (97,1)	0,64
aposentado	15 (2,0)	6 (2,9)	9 (1,7)		1 (1,3)	14 (2,1)	
auxílio doença	5 (0,7)	—	5 (0,9)		—	5 (0,8)	
Renda Familiar, SM	3 (2 a 5)	3 (2 a 5)	3 (2 a 5)	0,14	2 (2 a 3,8)	3 (2 a 5)	<0,01
Tabagismo, n° (%)							
Fumante	209 (28,3)	209 (100,0)	0 (0,0)	—	35 (43,8)	174 (26,4)	<0,01
não fumante	529 (71,7)	0 (0,0)	529 (100,0)		45 (56,3)	484 (73,6)	
BDI							
> 15	80 (10,8)	35 (16,7)	45 (8,5)	<0,01	80 (100)	0 (0,0)	—
< 15	658 (89, 2)	174 (83,3)	484 (91,5)		0 (0,0)	658 (100)	
Gene, n° (%)							
CC	142 (19,2)	35 (16,7)	107 (20,2)	0,49	16 (20,0)	126 (19,1)	0,04
TC	393 (53,3)	112 (53,6)	281 (53,1)		33 (41,3)	360 (54,7)	
TT	203 (27,5)	62 (29,7)	141 (26,7)		31 (38,8)	172 (26,1)	

Os dados são apresentados como média±desvio padrão, mediana (amplitude interquartil: P25 a P75) ou contagem (percentual). SM: salários mínimos; ⁽¹⁾Tabagismo: Fumo de pelo menos um cigarro por dia, 100 cigarros na vida por pelo menos três meses, no momento da entrevista fuma todos os dias ou alguns dias alternados; ⁽²⁾BDI: Escore *Beck Depression Inventory* ≥15; ⁽³⁾Variáveis com número de observações disponíveis diferente do total da amostra; P: significância estatística.

Os dados demográficos, socioeconômicos, comportamentais e genéticos dos grupos estudados na amostra são descritos acima. As distribuições dos genótipos estão em equilíbrio com Hardy-Weinberg. Os grupos fumantes e não-fumantes foram semelhantes si entre idade, sexo, estado civil, trabalho, renda familiar gene, excetos pelos item de etnia, escolaridade, que

apresentaram significância estatística. Em relação ao grupo de deprimidos e não deprimidos esses foram semelhantes entre si para quase todos os dados, com exceção do trabalho que não apresentou significância estatística ($p=0,64$).

O estudo não encontrou diferenças significativas entre a distribuição do 5HT2A dos grupos por ser fumante ou não para o tabagismo. Em relação à depressão, os resultados mostram que as mulheres são mais deprimidas que os homens. Homens, no geral, fumam mais que as mulheres.

Tabela 2 – Descrição dos hábitos tabágicos no grupo (n=209), Passo Fundo, RS, 2006.

Variável	n	n° (%)
Idade de início do fumo, anos⁽¹⁾	205	
< 15		50 (24,4)
15 a 19		104 (50,7)
20 a 24		36 (17,6)
≥ 25		15 (7,3)
Tempo de fumo, anos⁽¹⁾	205	
< 5		31 (15,1)
5 a 9		46 (22,4)
10 a 14		23 (11,2)
15 a 19		26 (12,7)
≥ 20		79 (38,5)
Número de cigarros/dia⁽¹⁾	205	
até 10		120 (58,5)
11 a 20		72 (35,1)
> 20		13 (6,4)
Tentativa de abandono do cigarro⁽¹⁾	205	
nunca tentou		51 (24,8)
já tentou		155 (75,2)
Sintomas de abstinência⁽¹⁾	155	
presente		115 (74,2)
ausente		40 (25,8)
Motivo de início do fumo	209	
incentivo de amigos ou curiosidade		96 (45,9)
brincadeira		12 (5,7)
não sabe		12 (5,7)
ver os outros fumando		9 (4,3)
outros: diversos ⁽²⁾		80 (38,4)
Motivo de retorno ao fumo	209	
ansiedade e nervosismo		39 (25,2)
influência de terceiros		36 (23,2)
compulsão ou necessidade		23 (14,8)
outros: diversos ⁽³⁾		57 (36,7)
Fagerström, pontos⁽⁴⁾	209	
muito baixa (0-2)		29 (13,9)
baixa (3-4)		118 (56,5)
moderada (5)		29 (13,9)
alta (6-7)		28 (13,4)
muito alta (8-10)		5 (2,4)

⁽¹⁾Variáveis com número de observações disponíveis diferente do total da amostra; ⁽²⁾Influência de parentes, imitar adultos, morte, solidão, festas, influência do trabalho, substituir álcool, ansiedade, influência da TV; ⁽³⁾Festas, companhias, relação com álcool, recomendação psiquiátrica, calmante, por problemas, solidão, emagrecedor; ⁽⁴⁾Teste de dependência de nicotina de Fagerström.

Na Tabela 2 estão apresentados detalhes sobre o tabagismo dos participantes da amostra.

O maior percentual de participantes iniciou a fumar entre 15 e 19 anos, com um tempo de uso de cigarros já há vinte anos ou mais, consumindo por dia até meia carteira. Mais de 58,5% dos fumantes usavam até um maço/dia. Os motivos que mais freqüentemente levaram os indivíduos da amostra a iniciar o uso de tabaco foram a influência de amigos e a curiosidade.

A maioria dos fumantes (75,2%) informou terem várias tentativas prévias de cessação do fumo, com sintomas de abstinência. Entre os motivos de recaída mais apresentados foram ansiedade e nervosismo.

O grupo apresentou maior proporção de indivíduos (70%) com dependência muito baixa ou baixa no teste de Fagerström.

Tabela 3 – Freqüência observada de hábito tabágico declarado em relação à distribuição de genótipos estratificados segundo sexo (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

Sexo	Alelos	n	Fumo		P
			nº	%	
Homens	CC+TC	305	92	30,2	0,63
	TT	105	35	33,3	
Mulheres	CC+TC	230	55	23,9	0,60
	TT	98	27	27,6	
Homens	TT+TC	336	106	31,5	0,69
	CC	74	21	28,4	
Mulheres	TT+TC	260	68	26,2	0,43
	CC	68	14	20,6	

P = significância estatística

Foi estudado o efeito de dose dos alelos, em relação ao fumo estratificado por sexo, como mostrado na Tabela 3. Os dados mostraram homogeneidade na proporção de fumo entre genótipos, não tendo diferenças significativas na amostra.

Tabela 4 – Frequência observada de hábito tabágico declarado segundo sexo estratificado por genótipo e comparação do desfecho (hábito tabágico) entre genótipo e sexo (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

<i>Genótipo/sexo</i>	<i>n</i>	<i>Fumo</i>		<i>IC95%</i>	<i>P</i>
		<i>nº</i>	<i>%</i>		
Todos genótipos					
homens	410	127	31,0	26,5 a 35,7	0,09
mulheres	328	82	25,0	20,4 a 30,1	
Total	738	209	28,3	25,1 a 31,7	
CC					
homens	74	21	28,4	18,5 a 40,1	0,38
mulheres	68	14	20,6	11,7 a 32,1	
TC					
homens	231	71	30,7	24,9 a 37,1	0,29
Mulheres	162	41	25,3	28,8 a 32,7	
TT					
homens	105	35	33,3	24,4 a 43,2	0,47
Mulheres	98	27	27,6	19,0 a 37,5	
Ambos os sexos					
CC	142	35	24,6	17,8 a 32,6	0,49
TC	393	112	28,5	24,1 a 33,2	
TT	203	62	30,5	24,4 a 37,4	
Total	738	209	28,3	25,1 a 31,7	

P = significância estatística; IC (Intervalo de confiança) 95%.

Na Tabela 4, estudou-se o tabagismo em função do genótipo estratificado por genótipo. Verificou-se que os homens apresentam excesso de 6% para o ato tabágico (31,0%) em relação as mulheres (25,0%). Depois de estratificados para sexo, a distribuição dos três genótipos CC, TC e TT foi similar.

Tabela 5 – Frequência observada de BDI \geq 15 declarado segundo sexo estratificado por genótipo e comparação do desfecho entre genótipo e sexo (n=738), Passo Fundo, RS, 2006

<i>Genótipo/sexo</i>	<i>n</i>	<i>Escore BDI \geq 15</i>			<i>P</i>
		<i>n°</i>	<i>%</i>	<i>IC95%</i>	
Todos genótipos					
homens	410	21	5,1	3,2 a 7,7	<0,01
mulheres	328	59	18,0	14,0 a 22,6	
total	738	80	10,8	8,7 a 13,3	
CC					
homens	74	6	8,1	3,0 a 16,8	0,33
mulheres	68	10	14,7	7,3 a 25,4	
TC					
homens	231	6	2,6	1,0 a 5,6	<0,01
mulheres	162	27	16,7	11,2 a 23,3	
TT					
homens	105	9	8,6	4,0 a 15,6	0,01
mulheres	98	22	22,4	14,6 a 32,0	
Ambos os sexos					
CC	142	16	11,3	6,6 a 17,7	0,04
TC	393	33	8,4	5,9 a 11,6	
TT	203	31	15,3	10,6 a 21,0	
total	738	80	10,8	8,7 a 13,3	

P = significância estatística; IC (Intervalo de confiança) 95%.

Observa-se na Tabela 5 que a ocorrência de depressão foi três vezes maior em mulheres (18,0%; IC95% 14,0 a 22,6) do que nos homens (5,1%; IC95% 3,2 a 7,7) no grupo total, independentemente do genótipo. Quando se verificaram os genótipos TC e TT, confirmou-se essa maior ocorrência de depressão no sexo feminino, com significância estatística ($P < 0,01$). Para o alelo CC, a ocorrência de depressão não foi significativa ($P = 0,33$).

Tabela 6 – Frequência observada de hábito tabágico declarado segundo nível de BDI estratificado por sexo e genótipo com odds ratio e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

Fator	n	Fumo		OR	IC95%	P		
		nº	%					
Genótipo								
CC	homens	BDI ≥ 15	6	1	16,7	0,5	0,1 a 4,8	0,67
		BDI < 15	68	20	29,4	-	-	-
	mulheres	BDI ≥ 15	10	4	40,0	3,9	0,7 a 19,9	0,07
		BDI < 15	58	10	17,2	-	-	-
TC	homens	BDI ≥ 15	6	2	33,3	1,1	0,1 a 7,4	0,99
		BDI < 15	225	69	30,7	-	-	-
	mulheres	BDI ≥ 15	27	13	48,1	3,6	1,4 a 9,2	<0,01
		BDI < 15	135	28	20,7	-	-	-
TT	homens	BDI ≥ 15	9	5	55,6	2,8	0,6 a 13,4	0,16
		BDI < 15	96	30	31,3	-	-	-
	mulheres	BDI ≥ 15	22	10	45,5	2,9	1,0 a 8,8	0,06
		BDI < 15	76	17	22,4	-	-	-
Todos genótipos								
homens	BDI ≥ 15	21	8	38,1	1,4	0,5 a 3,7	0,63	
	BDI < 15	389	119	30,6	-	-	-	
mulheres	BDI ≥ 15	59	27	45,8	3,3	1,7 a 6,2	<0,01	
	BDI < 15	269	55	20,4	-	-	-	

OR: Odds ratio (razão de chances); IC95%: Intervalo de confiança de 95% para OR; P: significância estatística. BDI: Escore Beck Depression Inventory.

Ao se avaliar a relação entre fumo e sintomas depressivos, verificou-se que indivíduos deprimidos mais frequentemente foram fumantes do que os não deprimidos para todos os genótipos; em mulheres este achado se manteve (OR 3,3; IC95% 1,7 a 6,2; p<0,01), mas não em homens (OR 1,4; IC95% 0,5 a 3,7 p=0,63). O efeito da depressão na indução ao tabagismo é bem mais intenso nas mulheres do que nos homens.

Quando se procurou avaliar a interferência dos genótipos, constatou-se que o alelo TT apresentou-se em maior proporção em homens fumantes com depressão que os demais alelos. Homens deprimidos TT fumam mais e as mulheres para esse estrato, porém sem significância estatística. Entre as mulheres houve significância apenas no grupo TC, isto é, o impacto da

depressão levando-as mulheres ao tabagismo ocorreu somente neste polimorfismo (OR 3,6; IC95% 1,4 a 9,2; $p < 0,01$).

Tabela 7 – Frequência observada de hábito tabágico declarado e sua associação com diversos fatores selecionados em modelo de regressão logística (n=738), Passo Fundo, RS, 2006.

Fator	n	Fumo		OR	IC95%	P
		nº	%			
Genótipo						0,55
CC	142	35	24,6	1,0	-	
TC	393	112	28,5	1,2	0,8 a 1,9	0,39
TT	203	62	30,5	1,3	0,8 a 2,2	0,28
Sexo						0,05
homens	410	127	31,0	1,0	-	
mulheres	328	82	25,0	0,7	0,5 a 1,0	
BDI						<0,01
≥ 15	80	35	43,8	2,2	1,3 a 3,7	
< 15	658	174	26,4	1,0	-	
Escolaridade						<0,01
fundamental	340	121	35,6	2,2	1,3 a 3,7	<0,01
médio	282	67	23,8	1,3	0,8 a 2,3	0,33
superior	116	21	18,1	1,0	-	

OR: Odds ratio (razão de chances); IC95%: Intervalo de confiança de 95% para OR; P: significância estatística. BDI: Escore Beck Depression Inventory.

A Tabela 7 demonstra, através do estudo de regressão logística, o impacto de diversos fatores na frequência de tabagismo. A análise confirma que os polimorfismos estudados não mostraram associação significativa com tabagismo ($p=0,55$), que houve diferença entre os sexos, sendo os homens mais frequentemente fumantes ($p=0,05$). Mesmo depois de ajustado para outros fatores, como escolaridade (OR=2,2; IC95% 1,3 a 3,7; $p < 0,01$), os homens mostraram-se mais sensíveis do que as mulheres para vir a fumar mais, embora com efeito pequeno (OR 1,0 e 0,7, respectivamente). Quando se testou a interação entre sexo e depressão, em modelo de regressão logístico, indivíduos deprimidos fumam mais que não deprimidos e se tem mais mulheres deprimidas que homens (mulheres OR=2,92 IC95% 1,6 a 5,34, $P < 0,01$; homens OR 1,16 IC95% 0,46 a 2,92, $P=0,75$). Dados não constantes na tabela quando ajustado para etnia mostram que indivíduos caucasianos eram menos frequentemente fumantes (OR=5,9; IC95% 0,41 a 0,84; $P=0,004$). As outras variáveis relacionadas aos hábitos tabágico não apresentaram significância estatística.

DISCUSSÃO

Neste trabalho foi possível verificar associação entre o polimorfismo 5HT2A e depressão, mas não com tabagismo.

Os fatores individuais que podem contribuir para o início do consumo de cigarros são complexos, mas entre eles encontram-se os hereditários e, em alguns casos, os relacionados à modulação dos efeitos da nicotina e do humor.^{19,27,32}

Em nosso estudo ficou evidente que a associação entre o gene 5HT2A não apresenta relação direta com o ato tabágico, mas, sim, com depressão. Esses dados contrariam os encontrados em um primeiro estudo brasileiro realizado em Porto Alegre, por Prado-Lima³³ que encontrou relação entre o gene 5HT2A e o comportamento para o fumo. Porém nesse estudo seus pesquisadores não verificaram a ocorrência de depressão na amostra estudada. Em nossa pesquisa as ocorrências dos alelos TC e TT parecem estar mais associadas ao ato de fumar e depressão, contrariando o estudo de Prado-Lima³³, que apresenta o alelo CC como mais implicado no ato tabágico. Ainda nossos dados mostram divergências deste estudo, pois o alelo CC parece oferecer proteção para o tabagismo e depressão. Sullivam³⁴ estudando também o 5HT2A achou associação similar para o ato tabágico assim como Prado-Lima.

Anormalidades do sistema serotoninérgico apontam a patogênese dos distúrbios de humor. Entre os vários receptores de serotonina, o receptor seroton-2A(5HT2A) é o que tem sido evidenciado nesses distúrbios. Mecanismos de ação antidepressivos e densidades aumentadas de receptores 5HT2A foram encontrados em cérebros de pacientes deprimidos. Por outro lado, existem várias linhas de ação mostrando a evidência de uma associação entre a atividade 5HT2A e o comportamento suicida, mas não com os distúrbios de humor.^{20,35}

Uma nova abordagem é atribuída à função do gene receptor, com base em associações de polimorfismos genéticos em seres humanos, na tentativa de explicar doenças, comportamentos, hábitos e tratamentos medicamentosos. Há variações dentro do genoma humano em muitas doenças num exemplo disso são os estudos que apontam o polimorfismo 5HT2A em doenças psiquiátricas e uso de substâncias psicoativas como o tabaco, relacionado com potencial deste receptor para compreensão de desordens neuropsiquiátricas como a esquizofrenia e a depressão.³⁶ Vários estudos indicam a existência de associação entre tabagismo e depressão.^{17,18,19,20,,37,38}

As diferenças genéticas podem ser parcialmente responsáveis pelas diferenças biológicas para começo do ato de fumar, para manter o hábito, para ter recaídas, ter sintomas de abstinência, de depressão e para dependência ao tabagismo.¹⁸ Os genes relacionados ao

sistema da serotonina foram relacionamento com o ato de fumar e depressão pois esse neurotransmissor sugere que os receptores são ativados pela nicotina e podem aumentar a serotonina dos neurônios.³⁸

Pesquisa prévia sugere a importância da genética de subtipos do polimorfismo 5HT para avaliar a relação entre fumar e a vulnerabilidade para depressão estar relacionada ao *status* fumo, dependência de nicotina, para reduzir os sintomas negativos entre os portadores do polimorfismo do alelo curto, mas não entre aqueles com um genótipo longo.¹⁸ Depressão e tabagismo, ambos têm um componente hereditário.^{32,36} Em nossa pesquisa evidenciamos que pacientes deprimidos fumam mais que os não deprimidos, principalmente para o gênero feminino, e que o ato de fumar apresenta uma sensibilidade para o gênero.^{20,39,40,41} Nesse sentido, as revisões da literatura descrevem aspectos epidemiológicos, biológicos, sociais e psicológicos associados a diferenças devidas ao gênero nas depressões.^{38,42,43}

Existem diversos tipos de diferença entre os sexos quanto a manifestações depressivas, tais como a proporção de distribuição de duas mulheres para um homem nas taxas de prevalência de depressão maior. Entretanto, permanecem muitas incertezas em aspectos fundamentais desse tema.⁴² Uma revisão sistemática com metanálise concluiu que, pelo menos no aspecto epidemiológico, até o momento as evidências mostram que essa distribuição tem robustez por meio de diversos grupos étnico-culturais.⁴³ Estudos sobre hereditariedade relativa à depressão maior ainda mostram controvérsias quanto a diferenças devidas ao gênero, e há pelo menos uma revisão com metanálise que não verificou distinções significativas entre os sexos.^{38,42} A questão das diferenças anatomofuncionais e genéticas relacionadas a diferenças de gênero nas depressões, talvez mais do que outros tópicos, ainda mereça maior esclarecimento.⁴²

Recentemente, alguns autores têm descrito a existência de uma relação entre a variabilidade genética de gene que codificam os receptores serotoninérgicos (o transportador de serotonina e o receptor 5-HT_{2A}) e diferentes perfis em pacientes com transtornos afetivos, sugerindo uma possível relação de certas variantes alélicas com a modulação e a evolução clínica dos sintomas depressivos e uso de drogas.^{12,20,37}

A dependência tabágica, como muitas outras dependências de droga, é um comportamento complexo com fatores genéticos e ambientais que contribuem para essa situação. Nossos dados revelaram que pessoas com pouco estudo fumam mais, estando de acordo com a literatura encontrada, desvelando, além da influência genética, o papel do ambiente nas adições. Um estudo longitudinal, que testou o efeito da educação sobre pessoas

deprimidas e pessoas fumantes, aponta que a relação de causa e efeito entre associação de depressão e tabagismo possa ser influenciada pelo ambiente.⁴⁴

Assim, o resultado desta investigação apresentou correlação com o polimorfismo 5HT2A como fator de suscetibilidade genética para a depressão, mas não apresentou diferença estatisticamente significativa para o tabagismo na amostra estudada. A distribuição alélica observada no presente estudo sugere que não há associação genotípica entre as variantes CC, TC e TT do gene que codifica o receptor 5HT2A para o tabagismo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos genéticos da associação de polimorfismo como 5-HT2A receptor são, na maior parte, inconclusivos, principalmente em patologias duais, como o tabagismo e a depressão. Essas patologias são de natureza poligenética e afetadas, provavelmente, por fatores ambientais.

Além disso, como sugerido por Lerer e por Macciadi⁴⁵, os estudos de relações podem ser indicativos de uma forte associação com uma subclasse ou com um fenótipo secundário da doença. Há também necessidade de uma análise mais completa das conseqüências funcionais das várias alterações moleculares dos receptores 5-HT2A, de modo que possamos melhor compreender esse fenômeno. Tais estudos permitiram estabelecer um relacionamento mais de perto entre efeitos biológicos desses receptores.

Alguns desses genes algum dia poderão ajudar a compreender por que deprimimos usamos drogas. É necessário cautela na interpretação desses resultados. Há um número ainda maior de trabalhos da literatura que não confirmam esses achados. No entanto, conforme se pôde computar, este é o primeiro estudo a mostrar a associação entre depressão e o 5HT2A, envolvendo o tabagismo como mais uma variável.

Este estudo apresenta algumas limitações. Apesar dos cuidados no delineamento e na seleção da amostra, esta se compôs de grande maioria de descendência européia, jovens e saudáveis. Os participantes precisaram ser aprovados num detalhado exame clínico para que pudessem ser doadores de sangue.

Outro possível limitante foi a eventual confusão com depressão e ou sintomatologia depressiva que se costuma verificar na literatura. Para contornar esta situação, utilizou-se o Inventário de Beck, escolhendo o ponto de corte de 15 ou mais pontos, para diminuir a possibilidade de apenas encontramos pessoas somente com sintomatologia depressiva. A classificação estandardizada dos pacientes em fumantes ou não-fumantes pode não ter sido satisfatória para descrever as múltiplas facetas das questões genéticas ligadas ao tabagismo, bem como a exclusão dos pacientes ex-fumantes.

Outra limitação possível refere-se ao tamanho amostral. Mesmo se tendo incluído mais de 50% de participantes em relação ao cálculo inicial, o número de voluntários não foi suficiente em muitos aspectos quando se precisou estratificar em vários grupos ou subgrupos. Esta é uma situação freqüente em estudos genéticos, nos quais são necessárias grandes populações, tornando-os particularmente dispendiosos.

REFERÊNCIAS

- 1 Organización Panamericana de la Salud. Banco Mundial. La epidemia del tabaquismo. Los gobiernos y los aspectos económicos del control del tabaco. Washington, DC: OPS; 2000. Publicación científica 577.
- 2 Wagener KE, Mackay J. The global tobacco disease pandemic: nature courses. Taylor & Francis. Global Public Health. 2006; 1:65-86.
- 3 Organização Mundial de Saúde. The world health report.2002.Reducing risks, promoting healthy life.Genebra.2002.Disponível em: www.who.int/tobaccoriks/in/smokers-es-p.pdf. [Capturado em 23 dez 2006].
- 4 Doll R, Peto R, Wheatly K. Mortality in relation to smoking: 40 year's observations on male. Bristish Doctors. BMJ. 1994; 309:901-10.
- 5 Organização Panamericana de saúde. Tabaco e Pobreza, um círculo vicioso. Cooperação do ministério da saúde do Brasil. A Convenção Quadro de Controle do Tabaco. Uma resposta. Brasília, 2004) (Brasil, Ministério da saúde. Inca .Conceção Quadro do Controle do tabaco. tabaco e pobreza.Um circulo vicioso.31 de maio de 2004 . [http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=programa&link=conceção quadro.pdf](http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=programa&link=conceção%20quadro.pdf)
- 6 Valença AM, Nascimento I, Nardi AE, Zin W, Guitman G, Figueira I, Marques C, Andrade Y, Versiani M. Nicotina, ansiedade e depressão: série psicofarmacologia 73. J Bras Psiquiatria. 1998; 46: 242-49.

- 7 Brody CL, Hamer DH, Haaga DAF. Depression vulnerability, cigarette smoking and the serotonin transporter gene. *Addictive Behaviors*.2005; 30:557-66.
- 8 Laje RP, Berman JÁ, Glassman AH. Depression and nicotine:preclinical and clinical evidence for common mechanisms. *Curr Psychaitry Rep*. 2001; 3(6):470-74.
- 9 World Health Organization [WHO]. Relatório sobre Saúde Mental no mundo. Editado em português pela Organização Panamericana de Saúde [OPAS] sob o título: Saúde Mental, Nova Conceção, Nova Esperança [capturado em 2006, dez 2]. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/acad/oms3.html#3>>
- 10 Marques ACPR, Cruz MS. O adolescente e o uso de drogas. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000 Dez; Suppl 22: 32-3.
- 11 Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine dependence in young adults: prevalence, correlates and associated psychiatric disorders. *Addiction* 1994; 89:742-53.
- 12 Chatkin J M. A influência da genética na dependência nicotínica e o papel da farmacogenética no tratamento do tabagismo. *J Bras Pneumol*.;v.32,n.6,p.573-579, 2006.
- 13 Kaplan HI, Sadock BJ. *Compêndio de Psiquiatria*. 7th ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000. p.17-38.
- 14 Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism*.2005;5 (5suppl 1):24-7.
- 15 Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry*. 2004; 56 (3):140-9
- 16 Rondina, R C, Gorayeb, R , Botelho, C. Relação entre tabagismo e transtornos psiquiátricos. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2003, vol.30, nº. 6 [citado 09 Abril 2006], p.221-228. Disponível na World Wide Web: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832003000600005&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0101-6083.)
- 17 Malbergier André, Oliveira, Jr Hercílio Pereira da. Dependência de tabaco e comorbidade psiquiátrica. *Rev. psiquiatr. clín.* [periódico na Internet]. 2005 Out [citado 2006 Nov 19]; 32(5): 276-282. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000500005&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S0101-60832005000500005
- 18 Brody CL, Hamer DH, Haada DA. Depression vulnerability, cigarette smoking, and the serotonin transporter gene. *Addictive Behaviors*. v30,n.3,p.557-566,mar 2005.
- 19 Johnson E.O,Rhee S.H, Chase G.A, Breslau N. Comorbidity of depression with levels of smoking: an exploration of the shared familial risk hypothesis. *Nicotine TobRes*.2004;6(6):1029-38 .
- 20 Fañanás L. Bases genéticas de la vulnerabilidad a la depression Genetic foundations of vulnerability to depression. *ANALES*. Suppl 3. [capturado em 2006 out 22]. Disponível em: <<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/sup3/suple3a.html> 2>

- 21 McGovern JA, Lerman G, Wileyto EP, Rodriguez D, Shields PG. Interacting effects of genetic predisposition and depression on adolescent smoking progression. *Am J Psychiatry*.2004; 161:1224-30.
- 22 Koval JJ, Pederson LL, Mills CA. Models of the relationship of stress, depression, and other psychosocial factors to smoking behavior: a comparison of a cohort of students in grades 6 and 8. *Prev Med*. 2000; 30:463-77.
- 23 Laviolette SR, van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bringing the gap from molecules to behaviour. *Nat Res Neurosci*. 2004; 5(1):55-65
- 24 Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res*. 2000; 2(1):19-37.
- 25 Polesskaya Cc , Sokolo, Bp .Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J of Neurosc Res* .2002;67 :812-22.
- 26 Shih, J. T.Tsai, St,Tani, K Hang Cj. Serotonin-2A receptor polymorphism (102T/C) in mood disorders. *Psychiatry Res* 1999;87: 233-237.
- 27 Pasternak JJ. Genética molecular humana: mecanismos das doenças hereditárias. São Paulo: Primed; 2002.189 p.
- 28 Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory (BDI) and the state-trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. *Brazilian Journal of medical and biological Research*.1996;29:453-457
- 29 Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Méd* 1989,12:159.
- 30 Debomoy KL, Nurenberger JR JLA. Rapid non-enzymatic method for the preparation of hmwDNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research*. 1991; 19 (19):5444.
- 31 Warren IT, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK. An MspI Polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2A): detection by DGGE and RFLP analysis. *Human Molecular Genetic*. 1993; 2:338-42.
- 32 Batra V, Patkar Aa, Berrettini Wh, Weinstein Sp, Leone Ft. The genetic determinants of smoking. *Chest*. 2003; v.123.n5,p1730-1739.
- 33 Prado-Lima Pa, Chatkin Jm, Taufer M, Oliveira G, Silveira E, Neto Ca, Haggstram F, Bodanese Lc, Da Cruz Ib. Polymorphism of 5HT2A serotonin receptor gene is implicated in smoking addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*.2004; 128(1):90-93.
- 34 Sullivan Pf, Jiang Y, Neale Mc, Ré Ks E Straub K. Association of the hydroxylase tryptophan gene with smoking initiation but not progression in nicotine dependence. *J Med. Res*.2001;105:479-484.

- 35 Shih, J. T.Tsai,St,Tani,K Hang Cj. Serotonin-2A receptor polymorphism (102T/C) in mood disorders. *Psychiatry Research* .1999;87: 233-237.
- 36 Johnson E O , Breselau N . Is the association of smoking and depression a recent phenomenon? *Nicotine & Tobacco Reseach* . 2006;8(2):267-262.
- 37 Sanders-Bush E, Fentress H, Hazelwood L Serotonin 5-HT2 Receptors: Molecular and Genomic Diversity . *Molecular Intervention*.2003; 3(6) 145-53.
- 38 Sullivan PF, Neale NC, Kendler, K.S. - Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*.2000; 157:1552-62.
- 39 Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study. *JAMA*. 2000; 284:2606-610
- 40 Galduroz JC, Noto AR, Nappo AS, Carlini EA. V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. [CEBRID]. Universidade Federal de São Paulo. 2004. [capturado em 2006 Nov 30]. Disponível em:
<http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/levantamento_brasil2/index.htm>
- 41 Soares LTA. Persistência das Desigualdades de Gênero no Brasil. Projeto de Análise da Conjuntura Brasileira. 2005. Disponível em http://www.lpp-uerj.net/outrobrasil/docs/2811200516244_An%C3%A1lise_Laura_Nov05.doc
- 42 Pereira J L, Calil H M. Depressão: o mesmo acometimento para homens e mulheres?. *Rev. psiquiatr. clín.* [periódico na Internet]. 2006 [citado 2006 Nov 26]; 33(2): 74-79. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832006000200007&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S0101-60832006000200007.
- 43 Kuhener C. - Gender differences in unipolar depression: an updating of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*. 2003; 108(3):168-74.
- 44 Urbán R, Kugler G , Oláh A , Szilágyi Z. Smoking and education: do psychosocial variables explain the relationship between education and smoking behavior? *Nicotine & Tobacco Res*. 2006; 8(.4):565-573.
- 45 Lerer, B. Macciardi, F. Pharmacogenetics of antidepressant and mood-stabilizing drugs: A review of candidate-gene studies and future research directions. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2002;5: 255–275