

A CESSAÇÃO DO FUMO: UMA REVISÃO.

Smoking Cessation: A Revision

CÉLIA LÍDIA DA COSTA¹ MARIA TERESA LOURENÇO² RIAD NAIM YOUNES³

O fumo é hoje considerado, em todo o mundo, um problema de saúde pública. O fumante tem risco aumentado de doenças cardiovasculares e pulmonares, sendo o tabaco, ainda, o responsável direto por diversos tipos de câncer. Este artigo tem por finalidade abordar as diversas questões relacionadas ao tabagismo, bem como os diferentes recursos terapêuticos disponíveis para o auxílio ao fumante na cessação do fumo.

Unitermos: Cessação do fumo. Tabaco. Câncer.

Keywords: Smoking cessation. Tobacco. Cancer.

1 - Psiquiatra titular do Departamento de Psiquiatria e Psicologia do Centro de Tratamento e Pesquisa- Hospital do Câncer-A C Camargo.

2 - Diretora do Departamento de Psiquiatria e Psicologia do Centro de Tratamento e Pesquisa- Hospital do Câncer-A C Camargo.

3 - Diretor do Departamento de Tórax do Centro de Tratamento e Pesquisa- Hospital do Câncer-A C Camargo, LIM-61, UNIP, São Paulo.

Endereço para correspondência: Célia Lídia da Costa - Departamento de Psiquiatria e Psicologia- Hospital do Câncer-A C Camargo. Rua Prof. Antonio Prudente, 211. CEP 01509-010, São Paulo-S P, Brasil. Tel: 3272 5120, FAX: 3272 5083.

O fumo é hoje considerado em todo o mundo, um problema de saúde pública¹. Medidas governamentais, visando o controle do tabagismo, estão sendo adotadas em diversos dos chamados países de primeiro mundo². Na última década, o tabaco tem sido progressivamente relacionado a diversas formas de doença².

O acesso a informações sobre os prejuízos que o fumo pode causar ao usuário, é possível atualmente, a uma grande parcela da população de todo o mundo³.

O tabagismo aumenta o risco de doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença periodontal, úlcera péptica, hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, além de ser responsável direto por diversos tipos de câncer, como o de pulmão, língua, boca, nariz, laringe, esôfago, estômago, pâncreas, colo do útero, bexiga, uretér, próstata e cólon³.

A *World Health Organization-WHO*³ têm revelado dados que colocam números da ordem de quatro milhões de mortes a cada ano, no mundo, resultantes do uso de tabaco, correspondendo a mais de dez mil mortes ao dia.

Dados da *WHO*³ mostraram que aproximadamente um bilhão e cem milhões de pessoas no mundo são fumantes. Oitocentos milhões destes estão em países em desenvolvimento.

Propaganda intensiva e estratégias promocionais, preferivelmente nos países pobres, angariam milhões de pessoas para um hábito que irá forçá-las a gastar uma parte de seus parcos ganhos em cigarros e somar doenças próprias de fumantes a uma já larga esfera de doenças³.

De 1970 a 1990, o consumo per capita de cigarro caiu 10% nos países desenvolvidos, enquanto cresceu 64% nos países em desenvolvimento. O consumo per capita dobrou em países como Haiti, Indonésia, Nepal, Senegal. Triplicou nos Camarões e na China 60% dos homens chineses fumam: trezentos milhões de fumantes.^{3,4}

Os governos destes países gastam altas quantias no tratamento de doenças relacionadas ao fumo, sofrendo pela perda do potencial de trabalho de indivíduos que não conseguirão mais sustentar suas famílias.^{3,4}

O trabalho mal remunerado é explorado e terras que poderiam produzir alimentos produzem tabaco. Existe um bilhão e trezentos milhões de pessoas nos países em desenvolvimento vivendo com menos de um dólar ao dia. O cigarro os faz ainda mais pobres. O custo com cigarros pode chegar a 25% de seus ganhos com o consumo de um maço de cigarros ao dia. Na China, em 1993, por exemplo, o governo angariou cinco bilhões de dólares em taxas de impostos sobre o cigarro e gastou oito bilhões com doenças relacionadas ao cigarro^{3,4}.

A indústria tira proveito das características falhas da legislação e produz, nesses países, cigarros com componentes e aditivos que já foram proibidos há muito tempo em países desenvolvidos^{3,4}.

No Brasil, especificamente, os números não são menos drásticos, pois estima-se que aproximadamente duzentas mil pessoas morram por ano por causa do fumo. A prevalência de fumantes no Brasil é de aproximadamente 35%.³

Hoje o Brasil é o maior exportador mundial de tabaco, exportando mais tabaco para os Estados Unidos da América do que qualquer outro país. O tabaco brasileiro é principalmente usado pela Philip Morris e outras transnacionais. Os impostos pagos por este tabaco correspondem a aproximadamente metade do que custariam nos Estados Unidos da América.^{3,4}

Aproximadamente duzentos e cinquenta milhões de crianças nascidas hoje vão, nas condições atuais, morrer prematuramente como resultado do uso de cigarros. O recrutamento de novos fumantes pelas técnicas de marketing começa na adolescência ou mesmo antes, e isso é crucial para o sucesso comercial do cigarro. Se crianças não fumarem até dezoito anos, têm menor propensão para que comecem a fazê-lo.³

As empresas de cigarros contam com poderosos recursos de marketing para conseguirem novos fumantes.^{5,6} A população mais vulnerável às propagandas e alvo preferido das indústrias de cigarros é a de jovens.⁵

Na mente de jovens fumantes, o cigarro se encontra na mesma categoria do carro, da cerveja, fazer a barba. Declara independência e identidade própria. A propaganda apresenta o cigarro como uma das poucas coisas próprias e particulares do mundo adulto. Cigarro é então colocado cuidadosamente como parte inevitável de um rito de passagem para a vida adulta.³

Outro alvo importante para propagandas de cigarros desde a década de sessenta, tem sido a população feminina. Idéias de liberdade de escolha, até então exclusividade de homens, auto-suficiência e emancipação têm vendido cigarros a mulheres.^{3,7}

Somado aos problemas de saúde causados ao ser humano em geral, o cigarro nas mulheres é responsável ainda por outros problemas, relacionados ao sistema reprodutor, como risco de diminuição de fertilidade, aborto espontâneo, menopausa precoce.⁷

Aumentam os dados que comprovam que as mulheres fumantes têm mais risco de câncer de pulmão e doenças respiratórias do que os homens fumantes. Pesquisas mostram que jovens fumantes do sexo feminino têm a função do pulmão danificada mais rapidamente do que os jovens masculinos.⁷

Para a mulher o fumo tem sido usado como uma forma de controle de peso e controle de humor, o que reforça ainda mais o hábito.³

Segundo a *American Psychiatry Association-APA*,⁸ os programas de cessação do fumo devem ser direcionados principalmente àqueles fumantes que falharam em tentativas anteriores, o que indica maior dificuldade em relação à cessação do fumo, como por exemplo maior grau de dependência da nicotina.

Os indivíduos que apresentam patologias psiquiátricas associadas à dependência da nicotina, têm uma dificuldade maior na cessação do fumo,⁸ sendo também alvo destes programas. Fumantes de cachimbo ou outras formas de consumo de tabaco, podem beneficiar-se dos mesmos tratamentos recomendados para fumantes de cigarros.³

A gravidade da dependência que a nicotina pode produzir em um fumante pode ser exemplificada pelo fato de que apenas 33% dos indivíduos que tentam parar sozinhos com o fumo mantêm-se abstinentes por pelo menos dois dias e apenas 5% conseguem parar de fumar.^{9,10}

A nicotina produz múltiplos efeitos no organismo, que resultam em reforço positivo a sua reutilização melhora a concentração, o humor, diminui a ansiedade e o peso. Ao ser consumida, a nicotina chega ao cérebro em poucos segundos, produzindo efeitos quase instantâneos.^{11,12}

A dose da nicotina consumida é precisamente controlada através da forma que o cigarro é fumado frequência, tragadas, profundidade das tragadas.^{11,12}

A grande disponibilidade do cigarro, bem como a grande variedade e a livre aceitação para seu uso, dificultam a cessação do fumo.³

Nicotina

A nicotina é uma substância alcalóide que tem efeitos na biodisponibilidade de uma série de neurotransmissores centrais e periféricos, o que estaria ligado, diretamente, à sua capacidade de gerar dependência.^{13,14} Dependência refere-se ao padrão de reutilização compulsória de uma droga que age no sistema nervoso central.¹¹

A nicotina, quando tragada, é rapidamente absorvida. Aproximadamente 25% da droga chega ao cérebro em sete

segundos. Após quinze segundos, toda a droga já atingiu o cérebro e sua meia vida no organismo é de duas horas.¹⁴

A não ser o primeiro cigarro do dia ou cigarros fumados após uma privação prolongada pelo menos duas horas, o fumar não acontece para evitar abstinência, mas é realizado de forma “automática”, por motivações de ordem comportamental. Isso seria decorrente de efeitos em sistema nervoso central causados pela nicotina, que trazem ao fumante ganhos temporários em sua performance ou afeto sendo algum automatismo produzido e, então, resultando no ato de fumar, a partir da necessidade destes implementos no desempenho do indivíduo.¹⁴

A nicotina tem seu potencial de adição mediado por efeitos, que produz, no sistema nervoso central. O resultado da nicotina no sistema nervoso central é de natureza neuroregulatória, afetando funções bioquímicas e psicológicas de modo a reforçar o hábito de fumar.¹⁵

Neurotransmissores dose-dependentes são estimulados e efeitos endócrinos acontecem à medida que o nível plasmático de nicotina aumenta. Estas substâncias influenciadas pela nicotina são psicoativas e/ou conhecidas por interferirem no comportamento do fumante. Portanto à medida que se fuma um cigarro e o nível sérico da nicotina aumenta, estados emocionais ou funcionamentos cognitivos podem ser modificados.¹⁴

A nicotina tem efeitos em sistema nervoso central principalmente relacionados à dopamina e à noradrenalina. Secundariamente, age em sistemas adrenérgicos, e endócrinos como o hormônio adrenocorticotrófico, vaso pressina, b-endorfina, cortisol que supostamente resultam no estímulo do sistema nervoso central.¹⁶

A noradrenalina, bem como a b endorfina, estão implicados com a sensação de gratificação e bem estar causada pelo tabaco.¹¹

Com relação à dopamina, a nicotina ativa o trato dopaminérgico da área tegmental ventral núcleo accumbens até córtex cerebral e sistema límbico. Este último chamado de sistema dopaminérgico de gratificação. Por aumentar o turn over central da dopamina, a nicotina promove sensação de bem-estar.¹¹

A dopamina e a noradrenalina estão envolvidos no controle do ganho de peso possivelmente por sensação de

bem-estar/saciedade/diminuição de apetite. A serotonina também é relacionada à diminuição de peso.^{11,16}

O aumento da acetilcolina central provocado pela nicotina, melhora o desempenho em relação à memória e o raciocínio. Além dos efeitos antidiuréticos e vasoconstritores, a arginina-vasopressiva que é estimulada pela nicotina, está associada à fixação da memória e sua evocação. A estimulação de hormônio adrenocorticotrófico pela nicotina, e conseqüentemente do cortisol modula a atenção e a discriminação de estímulos.^{16,17}

A b-endorfina estimulada pela nicotina está ligada a sistemas de gratificação e diminui a ansiedade, além de potencializar reflexos vagais, diminuindo a frequência respiratória e pressão arterial por oposição a efeitos das catecolaminas.¹⁷

Fases do processo de cessação do fumo

Até que o indivíduo realmente resolva parar de fumar, ele passa por alguns estágios neste processo. São os chamados “estágios de mudança”, que foram assim descritos por Prochaska e Di Clemente, apud Laranjeira e Gigliotti (2000), p.10¹⁸.

A consideração dessas fases é importante tendo em vista o tratamento.¹⁸ A intensidade, duração e o tipo de intervenção devem se adequar ao estágio de mudança em que se encontra o paciente. Indivíduos num estágio mais tardio devem se beneficiar de tipos de intervenção mais intensas e orientadas para a ação. Indivíduos em estágios mais iniciais, adaptam-se melhor a programas menos intensivos e mais extensivos para que se possa acompanhá-los através do ciclo de parar de fumar e movê-los com sucesso até o estágio de ação.

A terapia de reposição de nicotina

A terapia de reposição de nicotina TRN é definida como a aplicação sistemática de medicações que distribuem nicotina no organismo, geralmente sendo associada a princípios comportamentais para estabelecer e manter a cessação do fumo.¹⁸ É considerada a primeira alternativa na terapêutica da cessação do fumo, salvo em situações que por particularidades individuais, outro recurso for mais indicado.³

Esta reposição de nicotina pode ser feita através de adesivos, chicletes, spray nasal ou inalantes em aerosol os dois primeiros disponíveis no Brasil.

A TRN baseia-se na possibilidade de serem reduzidos os sintomas de abstinência como medida de facilitação do processo de cessação do fumo chegando a dobrar as chances de sucesso do paciente.¹⁸

Algumas questões em relação à terapia de reposição de nicotina têm justificado a busca de outros recursos que não incluem reposição de nicotina, no tratamento da cessação do fumo. Alguns fumantes experimentam sintomas de abstinência após descontinuarem os produtos de terapia de reposição de nicotina.¹⁹

Acredita-se que o fenômeno de abstinência da nicotina requer um reajuste em neurotransmissores cerebrais que pode levar de duas a seis semanas para que o indivíduo retorne a um equilíbrio.¹⁹ A terapia de reposição de nicotina não tem efeito nesta fase de rearranjo de neurotransmissores, adiando-a para o momento em que acontece a suspensão da TRN.¹⁹

Antidepressivos na cessação do fumo

A associação entre a abstinência do fumo e a presença de quadros depressivos tem sido vastamente relatada na literatura específica.²⁰⁻³³

Alguns estudos esclarecem que a associação entre fumo e depressão acontece especificamente em indivíduos dependentes da nicotina.^{24,26,27}

A prevalência de depressão maior, é mais elevada entre pessoas com história de dependência da nicotina do que entre pessoas sem história de dependência.^{23,26,27} Os mecanismos responsáveis por esta associação ainda não estão claros. Alterações cerebrais em fumantes, como a diminuição de taxas de monoaminoxidase-A cerebral foram consideradas decorrentes do uso de nicotina.³⁴

Fumantes têm maior probabilidade de ter história familiar de depressão maior do que não fumantes.^{28,29}

Há mediação de fatores genéticos na associação entre depressão e dependência à nicotina.³¹ Estudos sobre o polimorfismo genético de transportadores de serotonina e dopamina são conflitantes e não explicam esta relação.^{35,36}

O progresso no conhecimento da farmacologia relacionada à dependência da nicotina tem trazido interesse crescente no uso de tratamentos que não incluam reposição de nicotina.^{37,38}

A clonidina, um agonista alfa-2 noradrenérgico, foi a primeira medicação não repositora de nicotina promissora para a cessação do fumo. É utilizada em protocolos para desintoxicação por opiáceos e para abstinência do álcool, originariamente sendo empregada para controle de hipertensão arterial sistêmica. Seus mecanismos de ação no tratamento de dependências são pouco conhecidos.¹⁹ Nos estudos em que foi avaliada para abstinência da nicotina a clonidina teve ação limitada na cessação do fumo, mas os resultados ainda são conflitantes e pouco conclusivos.³⁹⁻⁴¹

Vários estudos têm avaliado o efeito da administração de antidepressivos na abstinência do fumo.

Uma experiência inicial com doxepina, um antidepressivo tricíclico, apresentou resultados positivos no auxílio à abstinência do fumo, porém o estudo teve população pequena doxepina, nove pacientes, e placebo, dez pacientes, e nenhum estudo posterior foi realizado.⁴²

Um estudo com a fluoxetina mostrou que essa droga pode ser mais benéfica a determinado grupo de pacientes do que a outros.⁴³ Os pacientes que desejam parar de fumar e que têm algum grau de depressão, mesmo que leve, se beneficiariam mais do tratamento. Outros autores concluem que o uso de fluoxetina associado à reposição de nicotina por via inalatória não é eficiente para o tratamento de fumantes em geral, mas pode ser uma alternativa para o tratamento de fumantes deprimidos.⁴⁴

Uma forma de liberação contínua de bupropiona, um antidepressivo unicíclico, em estudo dose-dependente, randomizado, multicêntrico, mostrou-se eficaz no tratamento da abstinência do fumo.⁴⁵ Outros estudos têm reafirmado a eficácia da bupropiona no tratamento da cessação do fumo e diminuição dos sintomas de abstinência.⁴⁵⁻⁴⁷

A bupropiona é um inibidor, relativamente fraco, da recaptação da noradrenalina, da serotonina e da dopamina, e não inibe a monoaminoxidase. O mecanismo através do qual a bupropiona aumenta a capacidade dos pacientes de absterem-se é desconhecido. Entretanto, presume-se que esta

ação seja mediada por mecanismos dopaminérgicos ou noradrenérgicos.⁴⁸

Os estudos realizados *in vivo* com cérebros de ratos demonstraram que a bupropiona aumenta as concentrações de dopamina no nucleus accumbens, que é componente primário da “sensação de recompensa”, sensação que pode ser responsável pela redução da necessidade de consumo da droga.¹¹

A bupropiona também reduziu as taxas de ativação dos impulsos nervosos dos neurônios noradrenérgicos no locus ceruleus destes ratos. Este fato pode ser responsável pela diminuição dos sintomas da síndrome de abstinência. Porém, a significância clínica deste achado é ainda desconhecida.⁴⁹

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico com experiência clínica ampla. Hoje está sendo pesquisada como uma possível alternativa no tratamento de fumantes.^{50,51}

É uma amina secundária, tendo, portanto, apenas um grupo metil na segunda posição.^{52,53,54} É comercializada no Brasil desde 1991. Nesta época já era utilizada internacionalmente há trinta anos.

O mecanismo de ação da nortriptilina estaria ligado ao bloqueio da recaptação de catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina no cérebro, após a liberação destes neurotransmissores de terminações nervosas.⁵²⁻⁵⁴ Tem sua ação principal em relação à noradrenalina, tendo fraca ação relacionada à serotonina e apresentando fraca ou nenhuma atividade relacionada à dopamina.^{16,55} Sabe-se, no entanto, que a nortriptilina exerce influência indireta em outros sistemas através de sua atuação em relação à noradrenalina e serotonina.^{16,55}

Os antidepressivos tricíclicos têm atividade farmacológica em receptores muscarínicos e adrenérgicos, tanto centrais como periféricos, responsável por seus efeitos colaterais. A frequência de reações adversas relatadas com nortriptilina, evidencia a boca seca como o sintoma mais freqüente, incidindo em apenas 17% dos pacientes como manifestação discreta, e em 7% como intensa. Isto se deve ao seu efeito anticolinérgico reduzido em relação a outros tricíclicos.⁵⁵

As concentrações plasmáticas terapêuticas da nortriptilina estão bem estabelecidas. Para a nortriptilina foi observado que a curva terapêutica de concentração da droga no sangue vai de

57 a 147 mg/ml. Entretanto, por ser uma droga extensamente metabolizada, suas concentrações plasmáticas estão sujeitas a variações interindividuais, explicadas pela variação do metabolismo individual.^{56,57}

A nortriptilina é o único antidepressivo cuja relação entre as concentrações plasmáticas de equilíbrio e o efeito terapêutico é largamente utilizada para estabelecer e monitorar sua posologia. A natureza curvilínea da relação entre concentração plasmática e efeito terapêutico, designou-se “janela terapêutica”. Concentrações plasmáticas abaixo ou acima da “janela terapêutica” estão associados a menor efeito antidepressivo, embora não sejam necessariamente tóxicas. A resposta clínica dentro da faixa terapêutica foi de 66% contra 26% fora desta.^{54,55,57-61}

A bupropiona é a única medicação não repositora de nicotina até o momento, reconhecida pela Food and Drug Administration para o tratamento da cessação do fumo. Apesar disso, alguns estudos encontraram

efetividade da nortriptilina no auxílio à cessação do fumo.^{19,50,51} Outros estudos, no entanto, ainda são necessários para confirmar esta hipótese.

Contamos atualmente com algumas alternativas para o auxílio ao paciente que deseja parar de fumar. Isto nos permite tornar o tratamento da cessação do fumo mais adequado a certas particularidades do paciente. “Fumantes diferentes fumam por razões diferentes, consomem quantidades diferentes de nicotina, experimentam sintomas de abstinência diferentes e são diferentes em outros aspectos como idade, presença de comorbidades clínicas ou psiquiátricas, educação, classe social etc”.¹⁸ Com base na história das tentativas anteriores do paciente em parar de fumar, efeitos colaterais com medicações já prescritas, seu padrão de fumo e grau de dependência da nicotina, história de depressão atual ou pregressa, a melhor opção de tratamento, deverá ser considerada.

Abstracts

Smoking is considered throughout the world, nowadays, a public health problem. Smokers have higher risk of heart and lung diseases, and tobacco is also known to be responsible for different types of cancer. The article, as a whole, is related to questions about smoking cessation, and also talks about different kinds of treatment available to help people quit smoking.

Referências bibliográficas

1. Younes RN. Câncer de pulmão. In: Kowalski LP, Sabbaga J, Fogaroli RC, Lopes LF, colaboradores. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. São Paulo: Âmbito; 1996. p.331-48.
2. Kaufman N, Yach D. Tobacco control: challenges and prospects. Bull World Health Organ 2000; 78:867.
3. World Health Organization. Framework Convention on Tobacco Control. [monograph on line]. WHO; 2000. Available from <URL: <http://tobacco.who.int/en/fctc>>.
4. Assunta M. Tobacco and poverty. In: Proceedings of INGCAT International NGO Mobilisation Meeting; 1999 May 15-16; Geneva. 1999. p.25.
5. Hasting G, MacFadyen L, Eadie D. Why people start smoking?: The role of marketing. In: Proceedings of INGCAT international NGO mobilisation meeting; 1999 May 15-16; Geneva. 1999. p.35.
6. Saloojee Y, Dagli E. Tobacco industry tacts for resisting public policy on health. Int J Public Health 2000; 902-10
7. Ernst V, Kaufman N, Nichter M, Samet J, Yoon S Y. Women and Tobacco: moving from policy to action. Int J Public Health 2000; 891-901.
8. American Psychiatry Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. Am J Psychiatry 1996; 152:1-30.
9. Giovino GA, Henningfield JE, Tomar SL, Escobedo LG, Slade J. Epidemiology of tobacco use and dependence. Epidemiol Rev 1995; 17:47-65.
10. Foulds J. Why it is difficult to stop smoking. In: Proceedings of INGCAT international NGO mobilisation meeting; 1999 May 15-16; Geneva. 1999. p.31.
11. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accubens and similarity to those of addictive drugs. Nature 1996; 372:254-7.
12. Ganong WF. Fisiologia médica. 17th ed. Rio de Janeiro: Lange; 1998. Funções superiores do sistema nervoso central: reflexos condicionados, aprendizado e fenômenos correlatos. p.188-96
13. Hughes JR, Gust SW, Pechacek TF. Prevalence of tobacco dependence and withdrawal. Am J Psychiatry 1987; 143:205-8.
14. Pomerleau OF. Nicotine and the central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. Am J Med 1992; 93 Suppl 1:2-7.
15. Benowitz NL, Henningfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction: the implications for tobacco regulation. N Engl J Med 1994; 331:123-5.
16. Clarke PBS, Reuben M. Release of [3H]-noradrenalina from rat hippocampal synaptosomes by nicotine: mediation by different nicotinic receptor subtypes from striatal [3H]-dopamine release. Br J Pharmacol 1996; 117:585-596.
17. Coyle JT. Neurociência e psiquiatria. In: Talbot JA, Hales RE, Yudofsky SC, editores. Tratado de psiquiatria. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992. p.3-23.
18. Laranjeira R, Gigliotti A. Tratamento da dependência da nicotina. Psiquiatria na prática médica 2000; 33:9-16.
19. Ferry LH. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. Prim Care 1999; 26:652-69.
20. 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.
21. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. Arch Gen Psychiatry 1991; 47:1069-74.

22. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: finding from an epidemiologic study of young adults. *Am J Psychiatry* 1992; 148:453-9.
23. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine dependence and major depression: new evidence from a prospective investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 49:31-5.
24. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. DSM-III-R nicotine dependence in young adults: prevalence, correlates and associated psychiatric disorders. *Addiction* 1994; 89:742-53.
25. Covey SL, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry* 1990; 31:349-4.
26. D'Mello DA, Flanagan C. Seasons and depression: the influence of cigarette smoking. *Addict Behav* 1996; 67:1-4.
27. Escobedo LG, Kirch DG, Anda RF. Depression and smoking initiation among US Latinos. *Addiction* 1996; 91:113-9.
28. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *J Am Med Assoc* 1990; 264:1535-9.
29. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 149:535-52.
30. Hemenway D, Solnick SJ, Colditz GA. Smoking and suicide among nurses. *Am J Public Health* 1993; 83:248-50.
31. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 42:289-94.
32. Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath CA, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression: a causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 49:35-42.
33. Valença A, Nascimento I, Nardi AE, et al. Nicotina, ansiedade e depressão: série psicofarmacologia-73. *J Bras Psiquiatria* 1998; 46:242-49.
34. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. Brain monoamine oxidase: a inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci-USA* 1996; 93:13965-9.
35. Hughes JR. Genetics of smoking: a brief review. *Behav Ther* 1986; 17:335-44.
36. Shields PG, Lerman C, Audrain J, et al. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:443-8.
37. Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:831-3.
38. Benowitz NL. Treating tobacco addiction nicotine or no nicotine? [letter]. *N Engl J Med* 1997; 336:1230-1.
39. Covey SL, Sullivan MA, Johnston JA, Glassman AH, Robinson MD, Adams DP. Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2000; 58:17-31.
40. Glassman AH, Stetner F, Walsh T, et al. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *J Am Med Assoc* 1988; 258:2863-6.
41. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:670-9.
42. Hughes JR. Clonidine, depression, and smoking cessation. *J Med Am Assoc* 1988; 258:2901-2.
43. Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 1989; 145:363-6.
44. Histman B, Pingitore R, Spring B, et al. Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67:536-53.
45. Blondal T, Gudmundsson LJ, Tomasson KJ, et al. The effects of fluoxetine combined with nicotine inhalers in smoking cessation: a randomized trial. *Addiction* 1999; 94:1007-15.
46. Jackson EA. Bupropion for smoking cessation. *J Fam Pract* 1998; 45:111-2.
47. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 339:685-91.
48. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah E, et al. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology Berl* 2000; 147:33-39.
49. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 55:385-391.
50. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991; 51:440-6.
51. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso DA. Randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 157:2035-9.
52. Hall SM, Reus VI, Muñoz RF, et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 54:683-93.
53. Burrows G, Scoggins BA, Turecek LR, Davies BD. Plasma nortriptyline and clinical response. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16:638-43.
54. Burrows GD, Maguire KP, Scoggins BA, Stevenson J, Davies B. Plasma nortriptyline and clinical response: a study using changing plasma levels. *Psychol Med* 1977; 7:87-91.
55. Crome P, Dawling S, Braithwaite RA. Effect of activated charcoal on absorption of nortriptyline. *Lancet* 1977; 10:1203-5.
56. Cooper TB, Simpson GM. Prediction of individual dosage of nortriptyline. *Am J Psychiatry* 1978; 135:333-5.
57. Slordal L, Lundgren T, Bessesen A, Sager G. Distribution of nortriptyline in human blood: effects of temperature, PH, and drug concentration. *Ther Drug Monit* 1987; 9:67-71.
58. Dahl ML, Bertilsson L, Nordin C. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite: relationship to the CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 123:315-9.
59. Yue QY, Zhong ZH, Tybring G, et al. Pharmacokinetics of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite in chinese subjects of different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:374-90.
60. Ziegler VE, Clayton PJ, Taylor JR, Co BT, Biggs JT. Nortriptyline plasma levels and therapeutics response. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20:447-63.
61. Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry. Tricyclic antidepressants - blood level measurement and clinical outcome: an APA Task Force Report. *Am J Psychiatry* 1985; 141:154-61.