

Dependência de tabaco e comorbidade psiquiátrica

Tobacco Dependence and Psychiatric Comorbity

ANDRÉ MALBERGIER¹

HERCÍLIO PEREIRA DA OLIVEIRA, JR.²

Resumo

A incidência e a prevalência de doenças mentais são maiores nos fumantes do que no restante da população. O tratamento da dependência da nicotina nestes pacientes é difícil. Este estudo tem por objetivo promover uma revisão da associação entre o tabagismo e as doenças psiquiátricas. Método: Foi realizada uma revisão seletiva da literatura sobre o tema. Os autores apresentam artigos sobre a associação entre tabagismo e depressão, pânico, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), doença de Alzheimer e abuso de substâncias. Resultados: O tabagismo tem íntima relação com outros transtornos psiquiátricos, especialmente com depressão, esquizofrenia, TDAH e abuso de drogas. Fumar é associado a um maior risco de crises de pânico e são necessários novos estudos de coorte para verificar a hipótese de uma relação inversa entre o consumo de nicotina e desenvolvimento de doença de Alzheimer. Conclusão: Há crescente evidência da relação entre o tabagismo e comorbidades psiquiátricas. Outros estudos da associação entre comorbidades psiquiátricas e tabagismo são necessários para melhor compreensão desta relação complexa.

Palavras-chave: Dependência da nicotina, tabagismo, comorbidade psiquiátrica.

Abstract

Smokers have a higher incidence and prevalence of mental illness than the general population. Smoking cessation treatment in this group of patients is difficult. This study aims to provide a review of the association between smoking and psychiatric disorders. Method: A selective review of the relevant clinical literature was conducted. The authors present a review of articles about smoking and depression, panic disorder, schizophrenia, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease and substance abuse. Results: Psychiatric comorbidity is common in smokers, especially depression, schizophrenia, ADHD and drug abuse. Smoking is associated with greater risk of panic attacks, and cohort studies are necessary to investigate the possibility of an inverse relationship between nicotine intake and incidence of Alzheimer's disease. Conclusion: There is increasing evidence of high rates of psychiatric comorbidity in smokers. Further studies of the association between smoking and psychiatric comorbidity are necessary to understand this complex relationship.

Keywords: Nicotine dependence, smoking, psychiatric comorbidity.

Recebido: 19/10/2005 - Aceito: 26/10/2005

1 Professor colaborador médico do Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Coordenador do GREA – Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas e do IPq-HC-FMUSP.

2 Médico colaborador do GREA – Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

Endereço para correspondência: GREA –IPq–HC–FMUSP. Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 – 05403-010 – São Paulo – SP.

Introdução

A relação entre a dependência de nicotina e outros transtornos psiquiátricos vêm atraindo interesse crescente desde a última década (Glassman, 1993). O estudo da extensão e das repercussões desta relação tem grande importância para a prática clínica, dada a alta prevalência do consumo do tabaco na população em geral e, ainda, a descrição da prevalência de tabagismo, sensivelmente maior, entre os pacientes psiquiátricos do que no restante da população (Tanskanen, *et al.*, 1997).

A discussão sobre dependência de tabaco e suas comorbidades tem grande importância no contexto atual de tratamento, pois, na medida em que se expande o conhecimento sobre os efeitos deletérios do tabagismo e as possibilidades terapêuticas se multiplicam, o consumo do tabaco tende a se concentrar nas populações acometidas por transtornos psiquiátricos.

Há várias razões para um psiquiatra clínico investigar se seu paciente fuma. Fumar interfere de um modo complexo no humor e a abstinência da nicotina piora – transitoriamente – o humor, a ansiedade e a cognição. Fumar também diminui o efeito terapêutico e aumenta os efeitos colaterais de várias medicações utilizadas na prática psiquiátrica. Tanto o uso quanto a abstinência da nicotina interferem nos principais sistemas de neurotransmissão envolvidos nos transtornos psiquiátricos. Fumar também influencia a relação entre os transtornos psiquiátricos e a mortalidade.

Os estudos reportam prevalências de tabagismo maior em pacientes psiquiátricos (50% a 84%) do que em controles (27% a 58%). Todavia, precisa-se atentar para os possíveis fatores de confusão que possam estar influenciando esta associação. Pacientes psiquiátricos tendem a ter menor nível socioeconômico, a ser solteiros e a usar álcool. Todas estas características já foram associadas ao tabagismo. Mesmo assim, quando se controla estas variáveis, a prevalência de tabagismo ainda se mostra 1,6 vez maior entre portadores de transtornos psiquiátricos do que no grupo controle (Hughes, 1986).

A discussão da relação entre o tabagismo e outros transtornos psiquiátricos traz informações importantes para a prática clínica, resultando na produção de orientações que possibilitam condutas mais adequadas nos diversos contextos terapêuticos. O objetivo deste artigo é promover uma revisão da literatura a respeito da relação entre a dependência do tabaco e outros transtornos psiquiátricos como depressão, síndrome do pânico, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), doença de Alzheimer e abuso de substâncias.

Método

O procedimento utilizado para esta revisão foi a pesquisa de publicações científicas em um banco de dados informatizado (MEDLINE). A procura de artigos foi realizada

a partir da utilização de palavras-chave, sem restrição em relação ao ano de publicação. As palavras utilizadas em relação ao tabagismo foram *nicotine dependence* e *smoking*. Durante a pesquisa em relação à depressão, utilizando-se o termo *depression*, foram encontradas 1.469 referências. Os outros resultados foram 57, 364, 76, 181 e 6.774 no cruzamento respectivo com *panic*, *schizophrenia*, *attention-deficit hyperactivity disorder* e *drug abuse*. Durante a seleção dos artigos, houve prioridade para a utilização de artigos com perfil experimental, com amostras randomizadas e grupos controle ou revisões sistematizadas. Por uma questão prática, publicações acessíveis pela Internet estão mais representadas.

Depressão

O abuso de substâncias tem sido relacionado à ocorrência de episódios depressivos (Dilsaver, 1987a e Bukstein *et al.*, 1989), no entanto, até recentemente, estes achados não diziam respeito à dependência da nicotina. Desde o fim 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 (Waal-Manning e Hamel, 1978). Pomerleau *et al.* (1978) estabeleceram a proposição de que os fumantes com história de sintomas depressivos teriam mais dificuldades para deixar de fumar. Flanagan e Maany (1978) chamaram atenção para a ocorrência de sintomas depressivos em pacientes que realizavam programas de tratamento para o tabagismo. Hughes *et al.* (1986) verificaram a prevalência de 49% de tabagismo entre pacientes deprimidos em tratamento ambulatorial. Este resultado foi posteriormente replicado em um estudo clínico (Glassman *et al.*, 1988), no qual 61% dos fumantes tinham histórico de transtorno depressivo no passado e este achado diminuía a sua probabilidade de sucesso no tratamento. Posteriormente, foram realizados inquéritos, com base comunitária, que reforçaram a associação entre a depressão e o tabagismo (Frederick *et al.*, 1988 e Perez-Stable *et al.*, 1990).

A constatação da prevalência aumentada de depressão entre os tabagistas motivou estudos que procuravam estabelecer uma relação causal a partir de três hipóteses: (1) O uso da nicotina desencadearia alterações funcionais que resultariam na ocorrência da depressão (Carmody, 1989; Pomerleau e Pomerleau, 1984); (2) Pacientes com sintomas depressivos proeminentes procurariam a nicotina para a obtenção de alívio dos sintomas, o que poderia ser reforçado pela alta prevalência do tabagismo entre estes pacientes e elevada probabilidade de fracasso no tratamento (Anda *et al.*, 1990; Glassman *et al.*, 1990); e (3) A dependência da nicotina e a depressão seriam doenças não relacionadas diretamente entre si, mas provocadas por um fator que as predispõem (Hughes, 1986).

Um estudo (Kendler *et al.*, 1993) com amostra de gêmeos descartou as duas primeiras hipóteses e reforçou

a terceira, ou seja, o tabagismo e a depressão estariam ligados a um determinado fator comum, que provavelmente seria de caráter genético. Outro estudo evidencia a importância desta hipótese, ressaltando a participação de fatores sociais e familiares (Ferguson, 1996).

A relação entre tabagismo e depressão tem importância expressiva no contexto do tratamento da dependência da nicotina. Por um lado, há a possibilidade de que a depressão predisponha a recaídas e ao consequente fracasso de uma tentativa de parar de fumar; por outro lado, parar de fumar pode facilitar o desenvolvimento de episódios depressivos com sintomas graves. Diversos autores descrevem 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 (Bock *et al.*, 1996; Covey *et al.*, 1997). Estudo (Covey *et al.*, 1990) realizado com pacientes em um programa de tratamento para dependência da nicotina evidenciou que 75% dos pacientes com histórico de episódios depressivos no passado desenvolveram sintomas depressivos na primeira semana de tratamento, enquanto apenas 30% dos pacientes sem histórico apresentaram a mesma queixa. A incidência (Killen *et al.*, 2003) de episódios depressivos foi descrita entre 4% e 7% após dez semanas de tratamento com abstinência da nicotina e pode ser relacionada a algumas variáveis sociodemográficas, como ocorrência maior entre as mulheres, probabilidade três vezes aumentada em indivíduos com nível universitário e a probabilidade duas vezes aumentada para indivíduos com início do consumo de cigarros na adolescência (Tsoh *et al.*, 2000). Estudo (Kandel e Davies, 1986) realizado com adolescentes entre 15 e 16 anos mostrou que os sintomas depressivos eram fatores capazes de prever o consumo de nicotina na idade adulta.

O tipo de tratamento realizado tem influência sobre a ocorrência de episódios depressivos, sendo verificada maior incidência para pacientes realizando terapia de reposição de nicotina em relação aos pacientes fazendo uso de antidepressivos (Tsoh *et al.*, 2000), a despeito dos relatos de melhora de curto prazo dos sintomas depressivos com a utilização da reposição de nicotina (Salín-Pascual *et al.*, 1996).

A presença de sintomas depressivos no início do tratamento da dependência da nicotina mostrou-se bom preditor da abstinência após 12 meses (Vázquez e Becoña, 1999), embora uma recente metanálise (Hitsman *et al.*, 2003) não confirmasse o histórico de sintomas depressivos ao longo da vida como fator ligado ao sucesso nas tentativas de tratamento. As evidências fornecidas a partir de estudos recentes sugerem a necessidade do aprofundamento das pesquisas neste campo, pois a elucidação dos mecanismos subjacentes à dependência da nicotina e à depressão pode fornecer elementos fundamentais para a eficácia dos programas de tratamento.

Pânico

A presença de sintomas de ansiedade entre tabagistas foi descrita de modo mais sistematizado por meio de um estudo pioneiro (Waal-Manning e Hamel), em 1978. A prevalência de tabagismo entre indivíduos com transtornos de ansiedade foi de 47% (acima da população geral) (Hughes *et al.*, 1986). A associação freqüente foi confirmada por estudo epidemiológico realizado entre adultos jovens (Breslau *et al.*, 1991). Transtornos como pânico e agorafobia têm prevalência aumentada em relação aos outros transtornos de ansiedade (Himle *et al.*, 1988).

O consumo do tabaco pode estar vinculado a consequências ruins em pacientes com histórico de quadros de pânico, particularmente com a elevação do risco de doenças cardiovasculares, especialmente entre as mulheres (Hayward *et al.*, 1990). Há relatos do uso da nicotina como uma prática que pacientes consideram útil no controle das crises de pânico (Brodsky, 1985). Esta descrição, provavelmente, é relacionada à percepção de efeitos sedativos da nicotina (Maany *et al.*, 1987), através da mobilização do sistema adrenérgico (Dilsaver, 1987b). Fumantes costumam fumar para aliviar sintomas de abstinência e, assim, associam o ato ao alívio da ansiedade, tendendo a recorrer ao tabaco em situações de estresse.

Estudo (Isensee *et al.*, 2003) comunitário prospectivo realizado recentemente entre adultos jovens evidenciou uma relação unidirecional entre o consumo primário do tabaco e o posterior desenvolvimento de crises de pânico, embora não se descarte a possibilidade, menos freqüente, do desencadeamento do tabagismo de modo secundário em relação aos ataques de pânico.

A relação entre a presença de crises de pânico e o sucesso dos tratamentos para o tabagismo necessita de estudos mais cuidadosos, já que não se observa uma relação clara, como na depressão, entre a presença da comorbidade e o fracasso nas tentativas para abandonar o consumo (Covey *et al.*, 1997). Alguns autores sugerem ainda, a partir da observação da alta prevalência de ex-tabagistas entre pacientes com transtorno do pânico, a possibilidade dos ataques de pânico funcionarem como um fator estimulador da motivação para a mudança de atitude em relação ao consumo do tabaco (Breslau e Klein, 1999).

Esquizofrenia

A esquizofrenia mantém estreita relação com a dependência da nicotina. Cerca de 80% dos pacientes com esquizofrenia são fumantes (Hughes *et al.*, 1986). A compreensão dos mecanismos implicados nesta associação é importante, já que o tratamento do tabagismo tem resultados ainda pouco expressivos quanto à probabilidade da manutenção da abstinência da nicotina nestes pacientes. Os resultados do tratamento para dependência de nicotina em pacientes esquizofrênicos são

ainda piores que os resultados em pacientes com outros transtornos psiquiátricos (Glassman *et al.*, 1993).

O tabagismo entre os pacientes com esquizofrenia tem maior gravidade quando associado às seguintes características: idade jovem, início precoce dos sintomas, número maior de hospitalizações e doses altas de medicações antipsicóticas (Goff *et al.*, 1992). O padrão de sintomas mais frequentemente relacionado aos pacientes tabagistas é caracterizado por predominância de sintomas positivos e presença mais discreta de sintomas negativos (Ziedonis *et al.*, 1994).

Estudos descrevem importante relação entre o consumo do tabaco e sintomas extrapiramidais relacionados às medicações neurolépticas. Os sintomas extrapiramidais, geralmente, são amenizados pelo consumo da nicotina (Sandyk, 1993), efeito, provavelmente, relacionado à ação da nicotina no sistema dopaminérgico estriatal (Morens *et al.*, 1995).

O desenvolvimento da discinesia tardia pode estar relacionado com o consumo de cigarros, sendo que existe probabilidade maior de surgimento dos sintomas em pacientes fumantes em relação aos não-fumantes (Yassa *et al.*, 1987).

O modelo atual para o estudo da fisiopatologia da esquizofrenia é fundamentado na existência de diferenças regionais na atividade dopaminérgica (Davis *et al.*, 1991) e sua interação com os sistemas do glutamato e serotonina (Carlsson e Carlsson, 1990). Estudos ressaltam a evidência de neuromodulação dos sistemas de dopamina e glutamato a partir de receptores nicotínicos (Dalack *et al.*, 1998), sugerindo uma possibilidade para o estudo da complexa relação entre a dependência da nicotina e os sintomas da esquizofrenia.

A esquizofrenia tem como características sintomas e prejuízos cognitivos e sociais, que dificultam o acesso e a permanência dos pacientes em programas de tratamento para o tabagismo. No entanto, os pacientes esquizofrênicos têm interesse em deixar de fumar e sua motivação para fazê-lo é similar à população em geral (Addington *et al.*, 1997). Outro estudo (Addington *et al.*, 1998) sugere que a maior dificuldade para o tratamento desta população consiste na manutenção da abstinência, após o período inicial do tratamento.

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

Diversos estudos (Barkley *et al.*, 1990; Milberger *et al.*, 1997) indicam relação entre o tabagismo e o TDAH. Adultos com TDAH têm maior prevalência de tabagismo e mais dificuldade para aderir a programas de tratamento e conseguir deixar de fumar (Pomerleau *et al.*, 1995). Por outro lado, os pacientes com TDAH tratados de modo adequado apresentaram significativa redução no consumo do tabaco (Conners *et al.*, 1996). A severidade dos sintomas de TDAH foi relacionada diretamente com a gravidade dos sintomas de depen-

dência da nicotina e com início precoce do tabagismo (Riggs *et al.*, 1999). Crianças com 6 anos de idade e com TDAH apresentam risco maior do que crianças sem o transtorno de fumarem aos 11 anos (controlados para sexo, lugar de nascimento e peso ao nascimento).

Os sintomas de TDAH incluem duas dimensões principais: dos sintomas relacionados ao prejuízo da atenção e dos sintomas ligados à impulsividade e hiperatividade. Os estudos realizados indicam predominância na interação do tabagismo com o prejuízo de atenção, sendo que o consumo da nicotina possibilitaria melhoria no desempenho destes pacientes. Para exemplificar, um estudo longitudinal com 177 meninos (idade inicial de 7 a 12 anos) acompanhados até 15 anos, observou que a inclusão de transtorno de conduta na análise da associação entre dependência de nicotina e TDAH não mais gerava significância estatística. Todavia, quando se analisou alguns sintomas de TDAH isoladamente, a desatenção foi associada a risco 2,2 vezes maior para fumar, mesmo controlando-se para o transtorno de conduta (Burke *et al.*, 2001).

A relação entre TDAH e o tabagismo é complexa. Algumas pesquisas questionam a possibilidade de associação independente entre TDAH e o tabagismo (Dierker *et al.*, 2001), ressaltando a necessidade de aprofundamento dos estudos.

Doença de Alzheimer

A relação entre a doença de Alzheimer e a dependência da nicotina foi inicialmente descrita como uma associação inversa, ou seja, os fumantes teriam menor predisposição para o desenvolvimento da doença em relação à população em geral (VanDujin e Hofman, 1994). Lee (1994), por meio da revisão de 19 estudos caso-controle, concluiu que o consumo de cigarros em algum período da vida diminuiria a probabilidade de desenvolvimento do Alzheimer, o que foi confirmado em outras revisões (VanDujin *et al.*, 1994).

O aparente efeito protetor do cigarro foi atribuído a algum possível mecanismo neurofisiológico da nicotina (Newhouse *et al.*, 1997). A apolipoproteína E foi investigada como possível mediadora da relação inversa entre Alzheimer e tabagismo, porém os estudos não foram conclusivos (VanDujin *et al.*, 1995).

O possível efeito protetor da nicotina foi entendido por outros autores como produto de um viés causado pela mortalidade precoce entre os fumantes, resultando em uma porcentagem mais alta de pacientes não-fumantes com doença de Alzheimer (Riggs, 1995). Na verdade, estudos recentes de coortes (Ott *et al.*, 1998) sugerem que, ao contrário do que foi sugerido, o tabagismo aumenta, sim, a probabilidade das demências em geral e particularmente da doença de Alzheimer.

De todo modo, Almeida *et al.* (2002), em uma recente metanálise sobre o tema, ressaltam pontos ainda obscuros no conhecimento da relação entre o tabagis-

mo e a doença de Alzheimer. Uma possibilidade para a elucidação da questão seria a realização de estudos de coorte de proporções maiores.

Consumo de substâncias

A dependência da nicotina está relacionada ao aumento do consumo de álcool e outras substâncias (Kao *et al.*, 2000). Estudos apontam que fumantes são mais propensos a consumir bebidas alcoólicas e os indivíduos consumidores do álcool mais propensos a fumar (Covey *et al.*, 1994), trata-se de relação bidirecional e dose-dependente, ou seja, pessoas que fumam também tendem a beber mais e pessoas que bebem, tendem a fumar mais (Itsvan e Matarazzo, 1984).

O consumo do tabaco foi relacionado à maior probabilidade de ocorrência de dependência da cocaína e maconha (Breslau, 1995). Desde a década de 1970, estudos descrevem que o uso de cigarros poderia estar relacionado à facilitação do consumo posterior de outras substâncias, o chamado modelo da “porta de entrada” (Yamaguchi e Kandel, 1984). Este modelo foi reforçado a partir da constatação de que quanto mais jovens os indivíduos têm contato com o cigarro, maior a probabilidade do uso de drogas ilícitas (Kandel e Yamaguchi, 1993).

A frequência dos cigarros consumidos está diretamente relacionada ao uso de outras drogas, sendo que quantidades maiores aumentam a probabilidade do consumo de outras substâncias. A teoria da “porta de entrada” é contestada por outros autores que entendem o desencadeamento do consumo de múltiplas substâncias como a ocorrência de uma síndrome comum, na qual os adolescentes, além do uso de drogas, teriam também maior predisposição a relações sexuais precoces, ter vários parceiros, envolver-se em brigas, portar armas, deixar a escola e desafiar os pais (Farrell *et al.*, 1992).

Outra explicação refere-se ao fato de que o consumo de drogas lícitas, como o tabaco e o álcool, poderia expor os jovens a uma espécie de sub-cultura, o que poderia levá-los, enfim, a utilizar outras drogas (Donovan e Jessor, 1983), teoria que pode ser conciliada com o modelo de “porta de entrada”.

Estima-se que a prevalência do consumo de tabaco entre os usuários de drogas ilícitas vinculados a programas de tratamento seja de 75% (Kalman, 1998). Malbergier e Andrade (1999), em estudo realizado no GREA (Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), observaram que 52% dos usuários de cocaína, que procuravam tratamento, eram também dependentes de nicotina. No entanto, a cessação do uso do cigarro dificilmente é abordada em programas de tratamento (Battjes, 1988), talvez devido à percepção dos profissionais de saúde de que a necessidade imediata é prover auxílio para a dependência da droga ilícita em questão (Goldsmith e Knapp, 1993). Outra idéia aventada seria relacionada à maior probabilidade de recaída, caso o tabagismo fosse tratado de modo concomitante.

Alguns autores (Shoptaw *et al.*, 1996), pelo contrário, questionam se este momento, no qual o indivíduo encontra-se motivado para deixar o uso de substâncias, não seria o mais propício para a abordagem e proposta do tratamento do tabagismo. Estudo recente (Stephenie *et al.*, 2003), realizado por meio do seguimento de um grande número de usuários de drogas ilícitas por um período de 12 meses, sugere que a abordagem do tabagismo durante um programa de tratamento para uma droga ilícita não produz dano e, possivelmente, pode representar benefício para o tratamento de maneira global, o que sinaliza uma possibilidade de integração dos tratamentos.

Referências bibliográficas

- ADDINGTON, J.; EL-GUEBALY, N.; ADDINGTON, D.; HODGINS, D. - Readiness to stop smoking in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42:49-52, 1997.
- ADDINGTON, J.; EL-GUEBALY, N.; CAMPBELL, W.; HODGINS, D.C.; ADDINGTON, D. - Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:974-6, 1998.
- ALMEIDA, O.P.; HULSE, G.K.; LAWRENCE, D.; FLICKER, L. - Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addict* 97:15-28, 2002.
- ANDA, R.F.; WILLIAMSON, D.F.; ESCOBEDO, L.G.; MAST, E.E.; GIOVINO, G.A. REMINGTON, P.L. - Depression and the dynamics of smoking. *JAMA* 264:1541-5, 1990.
- BARKLEY, R.; FISCHER, M.; EDELBROCK, C.; SMALLISH, L. - The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria, I: an 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:546-57, 1990.
- BATTJES, R.J. - Smoking as an issue in alcohol and drug abuse treatment. *Addict Behav* 13:230-55, 1988.

- BOCK, B.C.; GOLDSTEIN, M.G.; MARCUS, B.H. - Depression following smoking cessation in women. *J Subst Abuse* 8:137-44, 1996.
- BRESLAU, N. - Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet* 25:95-101, 1995.
- BRESLAU, N.; KILBEY, M.M.; ANDRESKI, P. - Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry* 48:1069-74, 1991.
- BRESLAU, N.; KLEIN, D.F. - Smoking and panic attacks: an epidemiologic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 56:1141-7, 1999.
- BRODSKY, L. - Can nicotine control panic attacks? *Am J Psychiatry* 142:524, 1985.
- BUKSTEIN, O.G.; BRENT, D.A.; KAMINET, Y. - Comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders in adolescents. *Am J Psychiatry* 146:1131-41, 1989.
- BURKE, D.B.; LOEBER, R.; LAHEY, B.B. - Which aspects of ADHD are associated with tobacco use in early adolescence. *J Child Psychol Psychiat* 42:493-502, 2001.
- CARLSSON, M.; CARLSSON, A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 16:425-32, 1990.
- CARMODY, T.P. - Affect regulation, nicotine addiction, and smoking cessation. *J Psychoactive Drugs* 21:331-42, 1989.
- CONNERS, C.; LEVIN, E.; SPARROW, E.; HINTON, S.; ERHARDT, D.; MECK, W. - Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacol Bulletin* 32:67-73, 1996.
- COVEY, L.S.; GLASSMAN, A.H.; STETNER, F. - Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry* 31:350-4, 1990.
- COVEY, L.S.; GLASSMAN, A.H.; STETNER, F. - Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry* 154:263-5, 1997.
- COVEY, L.S.; HUGHES, D.; GLASSMAN, A.; BLAZER, D.; GEORGE, L. - Ever-smoking, quitting, and psychiatric disorders: evidence from Durham, North Carolina, Epidemiologic Catchment Area. *Tob Control* 3:222-7, 1994.
- DALACK, G.W.; HEALY, D.J.; MEADOR-WOODRUFF, J.H. - Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 155:1490-501, 1998.
- DAVIS, K.L.; KAHN, R.S.; KO, G.; DAVIDSON, M. - Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148:1474-86, 1991.
- DIERKER, L.; AVENEVOLI, S.; MERIKANGAS, K.; FLAHERTY, B.; STOLAR, M. - Association between psychiatric disorders and the progression of tobacco use behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:1159-67, 2001.
- DILSAVER, S.C. - The pathologies of substance abuse and affective disorders: an integrative model? *J Clin Psychopharmacol* 7:1-10, 1987a.
- DILSAVER, S.C. - Nicotine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 144:1245-6, 1987b.
- DONOVAN, J.E.; JESSOR, R. - Problem drinking and the dimension of involvement with drugs: a Guttman scalogram analysis. *Am J Public Health* 73:543-52, 1983.
- FARRELL, A.D.; DANISH, S.J.; HOWARD, C.W. - Relationship between drug use and other problem behaviors in urban adolescents. *J Consult Clin Psychol* 60:705-12, 1992.
- FERGUSON, D.M.; LYNSKEY, M.T.; HORWOOD, J. - Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry* 53:1043-7, 1996.
- FLANAGAN, J.; MAANY, Y. - Smoking and depression. *Am J Psychiatry* 139:541, 1978.
- FREDERICK, T.; FRERICHS, R.R.; CLARK, V.A. - Personal health habits and symptoms of depression at the community level. *Prev Med* 17:173-82, 1988.
- GLASSMAN, A.H. - Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 150:546-53, 1993.
- GLASSMAN, A.H.; COVEY, L.S.; DALACK, G.W. *et al.* - Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 54:670-9, 1993.
- GLASSMAN, A.H.; HELZER, J.E.; COVEY, L.S.; COTTLER, L.B.; STETNER, F.; TIPP, J.E.; JOHNSON, J. - Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA* 264:1546-9, 1990.
- GLASSMAN, A.H.; STETNER, F.; WALSH, B.T. *et al.* - Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 259:2863-6, 1988.
- GOFF, D.C.; HENDERSON, D.C.; AMICO, E. - Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 149:1189-94, 1992.
- GOLDSMITH, R.J.; KNAPP, J. - Towards a broader view of recovery. *J Subs Abus Treatment* 10:107-11, 1993.
- HAYWARD, C.; CLARK, D.B.; TAYLOR, C.B. - Panic disorder, anxiety and cardiovascular risk. In: Ballenger JC(ed): *Clinical aspects of panic disorder*. New York, NY: Wiley-Liss, 99-110, 1990.
- HIMLE, J.; THYER, B.A.; FISCHER, D.J. - Prevalence of smoking among anxious outpatients. *Phobia Pract Res J* 1:25-31, 1988.
- HITSMAN, B.; BORRELLI, B.; MCCARGE, D.E.; SPRING, B.; NIAURA, R. - History of depression and smoking cessation outcome: a meta-analysis. *J Cons Clin Psychol* 71:557-663, 2003.
- HUGHES, J.R. - Genetics of smoking: a brief review. *Behav Ther* 17:335-45, 1986.
- HUGHES, J.R.; HATSUKAMI, D.K.; MITCHELL, J.E.; DHALGREN, L.A. - Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 143:993-7, 1986.
- ISENSEE, B.; WITTCHEN, H.U.; STEIN, M.B.; HOFER, M.; LIEB, R. - Smoking increases the risk of panic: findings from a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 60:692-700, 2003.
- ITSVAN, J.; MATARAZZO, J. - Tobacco, alcohol and caffeine use: a review of their interrelationships. *Psychol Bull* 95:301-26, 1984.
- KALMAN, D. - Smoking cessation treatment for substance misusers in early recovery: A review of literature and recommendations for practice. *Subst Use Mis* 33:2021-47, 1998.
- KANDEL, D.B.; DAVIES, M. - Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 43:255-62, 1986.
- KANDEL, D.B.; YAMAGUCHI, K. - From beer to crack: developmental patterns of drug involvement. *Am J Public Health* 83:851-5, 1993.
- KAO, T.; SCHNEIDER, S.; HOFMAN, K. - Co-occurrence of alcohol, smokeless tobacco, cigarette, and illicit drug use by lower ranking military personnel. *Addict Behav* 23:253-62, 2000.

- KENDLER, K.S.; NEALE, M.C.; MCLEAN, C.J.; HEATH, A.C.; EAVES, L.J.; KESSLER, R.C. - Smoking and major depression: a causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 27:300-404, 1993.
- KILLEN, J.D.; FORTMANN, S.P.; SCHATZBERG, A.; HAYWARD, C.; VARADY, A. - Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav* 28:462-70, 2003.
- LEE, P.N. - Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 13:131-44, 1994.
- MAANY, I.; WOODY, G.; FOULKS, E. - Nicotine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 144:255, 1987.
- MALBERGIER, A.; ANDRADE, A.G. - Transtornos depressivos em usuários de drogas injetáveis infectados pelo HIV: um estudo controlado. *Rev Bras Psiquiatria*, 21(4), 217-24, 1999.
- MILBERGER, S.; BIEDERMAN, J.; FARAONE, S.; CHEN, L.; JONES, J. - ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:37-44, 1997.
- MORENS, D.M.; GRANDINETTI, A.; REED, D.; WHITE, L.R.; ROSS, G.W. - Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiological clue? *Neurology*. 54:1041-5, 1995.
- NEWHOUSE, P.A.; POTTER, A.; LEVIN, E.D. - Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Drugs and Ageing* 11:206-28, 1997.
- OTT, A.; SLOOTER, A.J.; HOFMANN, A.; VANHARSKAMP, J.C.; WITTEMAN, J.C.; VANBROECKHOVEN, C. - Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 351:1840-3, 1998.
- PEREZ-STABLE, E.J.; MARIN, G.; MARIN, B.V.; KATZ, M.H. - Depressive symptoms and cigarette smoking among Latinos in San Francisco. *Am J Public Health* 80:1500-2, 1990.
- POMERLEAU, O.; DOWNEY, K.; STELSON, F.; POMERLEAU, C. - Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse* 7:373-8, 1995.
- POMERLEAU, O.F.; ADKINS, D.; PERTSHUK, M. - Predictors of outcome and recidivism in smoking cessation treatment. *Addict Behav* 3:65-70, 1978.
- POMERLEAU, O.F.; POMERLEAU, C.S. - Neuroregulators and the reinforcement of smoking: towards a biobehavioral explanation. *Neurosci Biobehav Rev* 8:503-13, 1984.
- RIGGS, J.E. - Smoking and Alzheimer's disease: protective effect or differential survival bias? *Lancet* 342:793-4, 1995.
- RIGGS, P.; MIKULICH, S.; WHITMORE, E.; CROWLEY, T. - Relationship of ADHD, depression, and non-tobacco substance use disorders to nicotine dependence in substance-dependent delinquents. *Drug Alcohol Depend* 54:195-205, 1999.
- SALIN-PASCUAL, R.J.; ROSAS, M.; JIMENEZ-GENCHI, A.; RIVERA-MEZA, B.L.; DELGADO-PARA, V. - Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 57:387-9, 1996.
- SANDYK, R. - Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia. *Int J Neurosci* 70:193-7, 1993.
- SHOPTAW, S.; JARVIK, M.E.; LING, W.; RAWSON R.A. - Contingency management for tobacco smoking in drug-abusing clients. *Addict Behav* 21:409-12, 1996.
- STEPHENIE, C.L.; FRIEDMANN, P.D.; STEIN, M.D. - The impact of smoking cessation on drug abuse treatment outcome. *Addict Behav* 28:1323-31, 2003.
- TANSKANEN, A.; VIINAMÄKI, H.; KOIVUMAA-HONKANEN, H.; JÄÄSKELÄINEN, P.; LEHTONEN, J. - Smoking among psychiatric patients. *Eur J Psychiat* 11:179-88, 1997.
- TSOH, J.Y.; HUMFLEET, J.F.; MUÑOZ, R.F.; REUS, V.I.; HARTZ, D.T.; HALL, S.M. - Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry* 157:368-74, 2000.
- VANDUJIN, C.M.; CLAYTON, D.G.; CHANDRA, V.; FRATIGLIONI, L.; GRAVES, A.B.; HEYMAN, A. - Interaction between genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease: a reanalysis of case-control studies. *Genetics Epidemiology* 11:539-51, 1994.
- VANDUJIN, C.M.; HAVEKES, L.M.; VANBROECKHOVEN, C.; KNIJFF, P.; HOFMAN, A. - Apolipoprotein E genotype and association between smoking and early onset Alzheimer's disease. *British Medical Journal* 310:627-31, 1995.
- VANDUJIN, C.M.; HOFMAN, A. - A relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *British Medical Journal* 302:1491-4, 1991.
- VÁZQUES, F.; BECOÑA, E. - Depression and smoking in a smoking cessation program. *J Affect Disorders* 55:125-32, 1999.
- WAAL-MANNING, H.J.; DE HAMEL, F.A. - Smoking habit and psychometric scores: a community study. *N Z Med J* 88:188-91, 1978.
- YAMAGUCHI, K.; KANDEL, D.B. - Patterns of drug use from adolescence to young adulthood: III. Predictors of progression. *Am J Public Health* 74:673-81, 1984.
- YASSA, R.; LAL, S.; KORPASSY, A.; ALLY, J. - Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 22:67-72, 1987.
- ZIEDONIS, D.M.; KOSTEN, T.R.; GLAZER, W.M.; FRANCES, R.J. - Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 45:204-6, 1994.