

# Il ricovero elettivo per smettere di fumare. Presentazione delle esperienze in letteratura

## *Residential treatment for smoking cessation. A review of scientific experiences*

**Fabio Lugoboni, Gianluca Quaglio**

### Riassunto

Il fumo di sigaretta rappresenta la prima causa evitabile di morte nel mondo industrializzato<sup>1</sup>. Eppure il tabagismo, nel mondo medico, non è affrontato e curato con l'attenzione che meriterebbe. Smettere di fumare è un processo, non un evento. Tale processo può risultare piuttosto semplice per alcuni ma può essere estremamente arduo per altri e spesso questi ultimi sono anche quelli che fumano di più e che necessitano maggiormente di smettere. Gli aspetti volontaristici, di impatto relativo in una dipendenza come il tabagismo, vengono purtroppo eccessivamente enfatizzati dai medici a scapito della ricerca sistematica di ogni possibile terapia atta a raggiungere la cessazione del fumo. In questa prospettiva anche lo strumento del ricovero, finalizzato allo smettere di fumare, deve essere considerato (in casi particolari e come soluzione estrema) come una possibile opzione. Questo articolo cerca di esaminare tale problematica e di dare un panorama aggiornato di questo approccio, ancora pochissimo praticato anche a livello internazionale. Viene, in ultimo, presentata l'esperienza dell'unico reparto ospedaliero italiano che propone di routine tale intervento per fumatori particolarmente resistenti.

**Parole chiave:** *Dipendenza nicotinic, Smettere di fumare, Terapia del tabagismo, Trattamento residenziale ospedaliero*

### Summary

Cigarette smoking represents the the main avoidable cause of death in the industrial world. Yet physicians frequently do not treat or prevent the disease as they should. Smoking cessation consists on a process, not a single event; to achieve abstinence can be extremely hard in some cases and, unfortunately, the smokers hard-to-treat are often the patients who experience the most serious smoke-related harms and nicotine dependence. The majority of nicotine-dependent patients who have been treated with traditional cessation programs without success may require maximal intervention to achieve abstinence, including residential treatments. The aim of this article is to describe the treatment for severe nicotine addiction that we administer on a residential base. The only italian experience of inpatient treatment for smoking cessation is also described.

**Keywords:** *Nicotine addiction, Smoking cessation, Smoking treatment, Residential treatment.*

### INTRODUZIONE

"Non vi è nulla in medicina come il fumo che unica un così forte concentrato di prevalenza, letalità e di negligenza nonostante l'offerta terapeutica disponibile" (U.S. Department of Health and Human Services, 2000)<sup>1</sup>. È prassi comune in medicina affrontare una patologia prima a livello ambulatoriale, quindi a livello di day-hospital e di ricovero vero e proprio se la patologia richiede quel grado di cure, in termini di intensità e continuità, che il medico non riesce a garantire a livello ambulatoriale. Questo principio, applicato largamente e con criteri generalmente poco selettivi nel nostro paese, non viene preso in considerazione per il

tabagismo, nemmeno in quei casi che per gravità delle patologie fumo-correlate e per il fallimento di tutti i tentativi proponibili come supporto ai tentativi di cessazione, pure in presenza di un chiaro desiderio di smettere da parte del fumatore, dovrebbero richiamare particolare attenzione da parte dei curanti. La mancata considerazione della possibilità di ricoverare in elezione il fumatore particolarmente resistente (FPR) non ha corrispettivi in medicina; il ricovero per alcolismo è una pratica comune non solo ove si tema una grave sindrome d'astinenza pericolosa per la vita ma anche come prologo ad un intervento che proseguirà a livello

territoriale. Analogo discorso vale per le detossificazioni da oppioidi, spesso praticate prima di un ingresso in comunità residenziali o diurne; in questo caso, pur potendosi presentare quadri clinici di intensa sofferenza, non esiste praticamente mai un pericolo per la vita del paziente e potrebbero essere praticati con facilità a domicilio; si preferisce il regime ospedaliero perché l'isolamento dall'ambiente consueto tiene bassi gli stimoli condizionanti unitamente alla possibilità di un intervento specifico, da parte dei sanitari, più volte al giorno. Ciò non vale per il tabagismo; in un paese come gli Stati Uniti, che ha fatto della lotta al fumo un obiet-

**Fabio Lugoboni, Gianluca Quaglio**

*Servizio di Medicina delle Dipendenze, Policlinico "GB Rossi" - Verona*

tivo di salute prioritario, esiste la possibilità di essere ricoverati per tabagismo severo solo in tre strutture: 2 in Minnesota (Mayo Clinic e Hazelden Hospital) ed una in California (St Helena Hospital) (R. D. Hurt, comunicazione personale). In Italia vi è una sola struttura pubblica, a quanto ci è dato di conoscere, che propone il ricovero per casi di tabagismo particolarmente resistente ai trattamenti, quella in cui operano gli autori del presente articolo<sup>2,3</sup>. La letteratura scientifica, generalmente povera di articoli sugli interventi da praticare sul fumatore ricoverato per altre cause, è praticamente priva di studi sul ricovero in elezione su chi non riesce a smettere in altri modi.

L'idea di ricoverare i FPR nasce dall'osservazione che molti forti fumatori, quelli che di solito si ammalano più frequentemente di patologie fumo-correlate (PFC), non riescono a smettere di fumare nei vari tentativi di cessazione con supporto individuale o di gruppo<sup>2,4</sup>. Le opzioni terapeutiche sono ancor oggi limitate ed in genere i FPR le hanno già provate sviluppando un atteggiamento di sfiducia e scoraggiamento, avendo spesso l'impressione di aver esaurito ogni terapia disponibile; e, quel che è peggio, tale impressione viene spesso anche agli operatori, spesso a corto di risorse intensive nei confronti dei FPR.

Vi è inoltre un paradosso che si va facendo sempre più evidente, parallelamente al declino della prevalenza dei fumatori cresce la percentuale dei tabagisti fortemente dipendenti dalla nicotina, una sorta di selezione naturale che mantiene attivi i soggetti più legati alla sostanza; questo fenomeno impone di pensare i trattamenti per il fumo in modo nuovo ed adeguato<sup>5</sup> soprattutto se si pensa al tabagismo come patologia da dipendenza, chimica e psicocomportamentale.

## IL TABAGISMO COME DIPENDENZA

Sicuramente la nicotina è una droga a tutti gli effetti da cui è difficile affrancarsi; uno studio comparativo del National Institute for Drug Abuse americano del 2000 confrontava le più comuni droghe d'abuso in base alle loro caratteristiche tossicomaniogene (sindrome d'astinenza, tolleranza, dipendenza psichica, auto

rinforzo ecc.), posizionando la nicotina subito dopo l'eroina e l'alcol, a pari merito della cocaina e prima di anfetamine e cannabinoidi. Perché la nicotina possiede questa potente capacità di dare dipendenza? Innanzitutto, essendo fumata, giunge rapidamente al cervello e risponde quindi molto bene alla definizione per cui una droga è tanto più temibile quanto più veloce è la sua azione psicoattiva. La sigaretta dà inoltre la possibilità al fumatore di acquisire un perfetto *drug control* molto più efficiente rispetto alle altre droghe; ciò significa che il fumatore, attraverso il numero, la frequenza e l'intensità delle boccate, si può autodossare perfettamente la sostanza secondo le sue esigenze psicofisiche<sup>6,7</sup>. Dal punto di vista biochimico la crisi di astinenza si manifesta nel nicotino-dipendente con una tempesta neuroormonale provocata dal forte calo della dopamina a livello del Nucleo Accumbens nel sistema mesocortico-limbico con conseguente intensa stimolazione della corteccia prefrontale da parte delle fibre noradrenergiche solitamente inibite dalla dopamina stessa. Il forte senso di allertamento e pericolo avvertito dal soggetto viene prontamente annullato dalla riassunzione di nicotina, con istintiva avversione a riprovare tale esperienza<sup>6,7</sup>. Col termine "craving" si suole definire il desiderio, quasi sempre invincibile, di drogarsi, in questo caso di fumare. Koob identifica 3 componenti maggiori nella dipendenza da fumo, intese come una spirale discendente dalla "preoccupazione-anticipazione" (ricerca degli effetti positivi del fumo, *sensation seeking*), alla "tolleranza-dipendenza" (timore per gli effetti negativi legati alla mancanza della sostanza, *withdrawal*) fino al "fumo compulsivo-abbuffativo" (compromissione sociale, occupazionale e ricreazionale, *addiction*)<sup>8</sup>. Chi ha familiarità con le dipendenze sa bene che gli aspetti economici e di salute sono poco o per niente considerati da chi è sceso a livelli più bassi di detta spirale. Anche le terapie perdono via via di rilevanza con il crescere dell'*addiction*.

## L'ESPERIENZA DELLA MAYO CLINIC

*"The most severely nicotine-dependent patients who have tried traditional treatment programs*

*without success may require maximal intervention to achieve abstinence"*; questo in sostanza il pensiero del dr. Richard Hurt, uno dei massimi esperti mondiali di fumo e paladino delle class-action contro Big Tobacco (i grandi gruppi produttori di sigarette). Hurt, che dirige il Nicotine Dependence Center della Mayo Clinic di Rochester (Minnesota, USA), da quasi vent'anni propone la detossificazione tabagica in regime di ricovero per fumatori particolarmente dipendenti.

La prima esperienza di ricovero elettivo per FPD motivati ma incapaci di smettere del tutto con i trattamenti ambulatoriali proposti è nata alla Mayo Clinic di Rochester (USA) dall'osservazione che il 35% dei pz. seguiti con terapia individuale e di gruppo che non riuscivano a smettere di fumare formulava una richiesta di essere ricoverato per cessare completamente. Il primo studio è stato eseguito nel 1990 su 24 soggetti (18 femmine e 6 maschi), età media di 51,3 anni con una durata media di fumo di 33,2 anni. Tutti i soggetti erano noti come FDP come dipendenza (7,4 FTO e 43,8 sigarette/die), con PFC di vario grado ed avevano fallito precedenti tentativi strutturati di cessazione. Il programma di ricovero durava 2 settimane ed era strutturato in modo rigido con i seguenti interventi: 1) letture sulle strategie di smettere, 2) informazioni sui danni da fumo e sui benefici dello smettere, 3) informazioni sulla dipendenza da nicotina, 4) comprensione e smantellamento degli schemi personali di fumo, 5) le relazioni familiari ed ambientali fumo-correlate, 6) la preparazione alla dimissione. I primi 4 giorni il pz. non poteva avere contatti con i familiari se non per via telefonica; nei giorni successivi la presenza dei familiari veniva decisa caso per caso dall'equipe curante. I pz. potevano muoversi liberamente ma veniva richiesto un accompagnatore per uscire dall'unità di ricovero per accedere alle aree interne ed esterne dell'ospedale. Durante la seconda settimana venivano incoraggiate le attività ed i contatti ritenuti ad alto rischio dai pz. Durante la degenza sono stati proposti interventi dietetici, addestramento all'esercizio fisico e sul coinvolgimento familiare. Tutti i pz. erano in terapia sostitutiva con cerotti di nicotina (22 mg/24 h) applicati all'ammissione e continuati

per 4 settimane dopo la dimissione cui seguiva uno scalaggio ad 11 mg/24 h per 6 settimane. È stato attuato un follow-up inizialmente settimanale ed in seguito ogni 2 settimane presso la clinica. Dei 28 soggetti reclutati per lo studio 4 furono esclusi per grave depressione con ideazione suicidaria attiva, alcol dipendenza attiva ed angina instabile. I 24 soggetti studiati portarono tutti a termine il ricovero fino alla data prevista; tutti eccetto 2 (che fumarono mezza sigaretta) non fumarono durante il ricovero. Ad un anno 7 pz. su 24 (29%) erano ancora astinenti, dato senz'altro incoraggiante in termini assoluti ma ancor di più vista la tipologia dei soggetti<sup>4</sup>.

Un secondo studio, condotto sempre presso la Mayo Clinic dall'equipe di Hurt, aveva come scopo il confronto dell'utilità del ricovero per disassuefazione da fumo rispetto ai trattamenti ambulatoriali; la numerosità dei 2 gruppi era stavolta decisamente più consistente; ad un gruppo composto da 146 fumatori ricoverati (FR) si paragonava un gruppo di controllo composto da 292 (rapporto 1:2) fumatori ambulatoriali (FA), bilanciati per sesso, età e nicotinodipendenza, con controlli a 6 e 12 mesi. I trattamenti proposti ai 2 gruppi includevano cerotti di nicotina, gomme di nicotina e clonidina, rapportati al grado di dipendenza ed a precedenti esperienze, oltre al counseling ed al follow-up telefonico. Il regime di ricovero prevedeva questa volta solo 8 giorni di degenza in cui si interagiva coi pz. sugli aspetti di salute, di dipendenza e comportamentali del fumo. Il tasso di astinenza (che veniva testata con il dosaggio della cotinina) si è rivelato significativamente più alto nei FR vs. i FA: 45% contro il 26% a 6 mesi ( $P<.001$ ) e 45% vs. 23% a 12 mesi ( $P<.001$ ).

Gli AA hanno cercato di spiegare questa netta superiorità di risultato nei FR rispetto al gruppo di controllo con l'ipotesi che un intervento più intenso nei fumatori intenzionati a smettere produce migliori risultati sia nel breve che nel lungo periodo; si produrrebbe una sorta di curva dose-risposta tra il tempo dedicato al fumatore ed il risultato in termini di cessazione; inoltre è stato notato che un intervento proposto da più operatori, come generalmente in ogni ricovero, aumenta ulteriormente la risposta. Lo stu-

dio faceva rilevare inoltre altri aspetti importanti come il fatto che avere già fatto altri tentativi con sostituzione nicotinic predisponesse ad una minor risposta al trattamento mentre un precedente periodo di almeno 30 gg senza fumo si correlava con una miglior risposta. Una più severa diagnosi di malattia cardiovascolare si associava ad una peggior risposta al trattamento. Il costo per la degenza veniva stimato in 2800 dollari (1996) per paziente. La conclusione degli AA era che l'opzione del ricovero dovrebbe essere offerta a quei fumatori motivati che hanno fallito con i trattamenti tradizionali; il ricovero rappresenterebbe quindi l'ultimo gradino dei livelli di trattamento e, nonostante i costi maggiori del ricovero, un'analisi accurata dei costi-benefici promuove tale trattamento come altamente vantaggioso in pazienti selezionati<sup>5</sup>.

## LA NOSTRA ESPERIENZA

Dal gennaio 2001 il Servizio di Medicina delle Dipendenze, operante in un contesto di tipo internistico, ha attivato un ambulatorio dedicato ai fumatori. Abbiamo optato per un sistema di reclutamento per "passaparola" piuttosto che una pubblicità su TV locali, giornali, locandine o altro, per non dover far fronte a prenotazioni con liste d'attesa troppo lunghe.

Nei primi 12 mesi di attività sono stati presi in carico circa 300 fumatori, saliti in 3 anni a circa 500 fumatori per anno; attualmente vengono visti circa 10 pazienti nuovi a settimana, con un'attesa contenuta entro i 25 gg. La tipologia del nostro paziente medio è maschio (56% dei casi), età mediana di 44 anni (identica per maschi e femmine), forte fumatore (un FTND mediano di 6 in ambo i sessi, superiore o uguale a 8 nel 20% dei casi), al primo tentativo assistito di smettere nel 73% dei casi<sup>9</sup>. Importante è, a nostro avviso, personalizzare le modalità ed i tempi dell'intervento poiché una gestione rigidamente standardizzata e protocollare male si adatta alla cura del tabagismo. Vengono così impiegate, oltre al counseling cognitivo-comportamentale<sup>10,11,12</sup>, terapie con NRT, bupropione<sup>13</sup>, vareniclina<sup>14</sup>, agopuntura<sup>15,16</sup> ed antidepressivi quando ve ne sia la provata necessità<sup>17,18</sup>. L'impiego di terapie non convenzionali come l'agopuntura (protocollo Acudetox)

ha senza dubbio portato a significativi vantaggi differenziando l'offerta terapeutica e dando in più la possibilità di trattare alcuni pazienti indisponibili ad assumere un trattamento farmacologico. In questo contesto il Servizio ha iniziato dal 2002 ad offrire a fumatori che coniugassero urgenza di smettere per comorbidità organica, grave nicotino-dipendenza e non efficacia provata dei normali trattamenti per il fumo, la possibilità di ricevere un trattamento intensivo in regime di ricovero; il trattamento prevede, generalmente, una sola valutazione ambulatoriale a scopo diagnostico e di pianificazione del ricovero; spesso si tratta di FRT inviati da ambulatori del fumo di altre città, con documentazione dei trattamenti effettuati. Vengono eseguiti da personale medico alcuni test come il Fagerstrom Test of Nicotine Dependence, il MALT2 per valutare un'eventuale dipendenza alcolica, un test di valutazione motivazionale, il Self Depression Scale per la valutazione del tono dell'umore. Il ricovero avviene di solito dopo una ventina di giorni. Alla data fissata il pz. si presenta in reparto con un cerotto di nicotina applicato al risveglio (prima somministrazione); in alternativa può essere iniziata una terapia di bupropione o vareniclina, in questo caso iniziate subito dopo la prima visita o altra terapia idonea in caso di comorbidità psichiatrica non trattata, in genere disturbi del tono dell'umore o disturbi d'ansia, particolarmente frequenti nei fumatori estremi (FE)<sup>19,20</sup>. Riteniamo importante diagnosticare e tenere sotto controllo il tono dell'umore, in questi pz., in ogni fase del trattamento proponendo l'inizio di una terapia antidepressiva, in genere con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, nei casi in cui sia rilevabile uno stato depressivo in fase di pre-trattamento; questo perché un umore francamente depresso può rendere oltremodo faticoso, nei FRT, soprattutto le prime fasi della cessazione<sup>21</sup>. Attualmente vengono accettati FRT che abbiano già un contatto con un centro antifumo disponibile a proseguire il supporto dopo la dimissione; nel caso di pz. della provincia di Verona o zone limitrofe il follow-up viene attuato dall'ambulatorio del fumo del Servizio di Medicina delle Dipendenze. La degenza avviene in stanza singola

ed ha una durata di 4-5 giorni. Il numero dei giorni di degenza può sembrare limitato ma, nella nostra esperienza, è sufficiente per far sperimentare a questi pz. la possibilità di restare astinenti per alcuni giorni (cosa spesso ritenuta da loro praticamente impossibile) ed aumentare così la loro autoefficacia. Durante la degenza il pz. viene seguito da più operatori, riceve una terapia NRT combinata (cerotti più compresse sublinguali e/o inhaler), può ricevere bupropione o vareniclina e si sottopone quotidianamente ad una seduta di auricoloterapia secondo protocollo per le dipendenze Acudetox. La scelta della terapia viene fatta in base al giudizio del medico, alle preferenze/esperienze del pz. Nei casi più gravi (molti dei nostri pz. superano le 100 sigarette al giorno) raccomandiamo la presenza di un familiare che stia vicino al pz. nei momenti di *craving* più intenso. Spesso viene accordato un breve permesso prima della dimissione per potersi confrontare con gli stimoli esterni (p.e. cenare con il partner al ristorante o fare una passeggiata in centro città a contatto con i fumatori), cosa generalmente molto temuta dai FRT che tendono a dare maggior salienza agli stimoli esterni rispetto a quelli interni, sicuramente altrettanto importanti nei processi di ricaduta<sup>11</sup>. Il controllo dell'effettiva astinenza viene effettuato tramite

misurazione del CO nell'aria espirata.

Al momento attuale sono circa un centinaio i FRT ricoverati; non disponiamo, al momento di dati di follow-up a distanza: spesso si tratta di pz. rinviati ai rispettivi ambulatori del fumo; nei pz. seguiti poi dal nostro ambulatorio le percentuali di astinenza a due mesi non sono dissimili da quelle riscontrate nei pz. ambulatoriali; dati più precisi saranno disponibili in futuro; possiamo, al momento attuale, solo confermare il bassissimo tasso di abbandono del programma di ricovero: I solo caso in tutti questi anni<sup>2</sup>. Quello che ci preme portare a conoscenza dei centri antifumo italiani è che esiste anche in Italia un'esperienza simile a quella americana della Mayo Clinic, disponibile a prendere in carico FRT, farli smettere per alcuni giorni al fine di riaffidarli agli stessi ambulatori specialistici inviati al fine di proseguire un iter riabilitativo come altri fumatori meno "difficili".

## CONCLUSIONE

Il fumo di sigaretta rappresenta la prima causa di morte evitabile nel mondo industrializzato. Smettere di fumare non è affatto facile e per i FE può essere veramente difficile. È difficile per questi fumatori che spesso tendono a sovrastimare la violenza della loro crisi d'astinenza ed è difficile per il medico che li

segue che spesso non ha a disposizione risorse adeguate per un problema così grave e complesso per il quale non ha ricevuto, il più delle volte, alcuna formazione professionale. Anche l'offerta terapeutica è ancora del tutto insufficiente per un problema così rilevante e diffuso. Il principio di impiegare ogni mezzo possibile, incluso il ricovero, per aiutare quei FE motivati, una percentuale largamente minoritaria dei fumatori italiani ma sicuramente bisognosa di particolare cura ed attenzione perché più dipendente e malata, deve a nostro avviso trovare applicazione anche in Italia, sull'esperienza di alcune ancor rare ma significative esperienze estere. Tali esperienze documentano che l'ambiente ospedaliero può avere un ruolo decisivo negli interventi di disassuefazione dal fumo nei FE motivati, resistenti ai trattamenti ordinari. Tali interventi si sono dimostrati efficaci anche in termini di costo-beneficio e possono avere straordinari risultati in termini di anni di vita salvati. Il ricovero elettivo per i FRT non è contemplato ancora dalle linee guida di nessun paese al mondo tuttavia è pur vero che *"non è dalla conoscenza perfetta delle linee guida, degli studi di meta-analisi, né dalla collaborazione con illustri professori che si apprende l'arte medica, bensì dalla esperienza clinica diretta"* (BMJ, 2004). ■

## Bibliografia

1. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating tobacco use and dependence. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2000.
2. Nardini S. Un ricovero in ospedale per smettere di fumare; intervista con il dr. Fabio Lugoboni, dell'Azienda Ospedaliera di Verona. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2007; 3:114-16.
3. Lugoboni F, Quaglio GL, Pajusco B, Sarti M, Mezzelani P, Lechi A. Curare il tabagismo: un obiettivo di salute prioritario. *Annali Italiani di Medicina Interna* 2003; 28:73-82.
4. Hurt RD, Dale LC, Offord KP, Bruce BK, McLain FL, Eberman KM. Inpatient treatment of severe nicotine dependence. *Mayo Clin Proc* 1992;67:823-8.
5. Hays JT, Wolter TD, Eberman KM, Croghan IT, Offord KP, Hurt RD. Residential (inpatient) treatment compared with outpatient treatment for nicotine dependence. *Mayo Clin Proc* 2001;76:124-33.
6. Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a commentary. *Respiration* 2002; 69: 7-11.
7. Kenny PJ, Markou A. Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 531-49.
8. Koob GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on extended amygdale. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:442-52.
9. Lugoboni F, Quaglio GL, Pajusco B, Sarti M, Mezzelani P, Lechi A. Curare il tabagismo: un obiettivo di salute prioritario. *Annali Italiani di Medicina Interna* 2003; 28:73-82.
10. Bandura A. Self efficacy: toward a unifying theory of behavioural change. *Psychol Rev* 1977; 84: 191-215.
11. Marlatt GA, Barrett K. Prevenzione delle ricadute. In: Galanter M., Kleber HD. In: *Trattamento dei disturbi da uso di sostanze*. Milano: Masson, 1998: 314-28.
12. Lugoboni F, Mezzelani P, Quaglio GL, Pajusco B, Casari R, Lechi A. Migliorare la compliance in Medicina Interna: il Colloquio Motivazionale. *Annali Italiani di Medicina Interna* 2004; 3:155-62.
13. US Public Health Service. A Clinical Practice Guideline for treating Tobacco Use and Dependence. *JAMA* 2000; 283: 3244-54.
14. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watkins EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-relapse bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:56-63.
15. Avants SK, Margolin A, Holford TR, Kosten TR. A randomized controlled trial of auricular acupuncture for cocaine dependence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2305-12.
16. Bier IA, Wilson J, Shakleton M. Auricular acupuncture, education and smoking cessation: a randomized, sham-controlled trial. *Am J Public Health* 2002; 92:1642-7.
17. Lugoboni F, Quaglio GL, Pajusco B, Mezzelani P, Lechi A. Association between depressive mood and cigarette smoking in a large Italian sample of smokers intending to quit: implications for treatment. *Intern Emerg Med* 2007; 2:196-201.
18. Killen JD, Fortmann SP, Kramer HC, Varady AN, Davis L, Newman B. Interactive effects of depression symptoms, nicotine dependence and weight change on late smoking relapse. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 1060-7.
19. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL. Depression and the dynamics of smoking: A national perspective. *JAMA* 1990; 264: 1541-5.
20. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE. Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546-9.
21. Japuntich SJ, Smith SS, Jorenby DE, Piper ME, Fiore MC, Baker TB. Depression predicts smoking early but not late in a quit attempt. *Nicotine Tob Res* 2007; 9:677-86.