Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

O USO DE INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) EM TABAGISTAS E OS RISCOS DA INTERAÇÃO COM OS INIBIDORES DA MAO PRESENTES NA FUMAÇA DO TABACO

THE USE OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRIs) IN SMOKERS AND THE RISKS OF INTERACTION WITH MAO INHIBITORS PRESENT IN TOBACCO SMOKE

Heloísa Pereira Gomes do Amaral Lima, Valter Garcia Santos

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciência da Saúdes, Curso de Farmácia
E-mail para contato: helo.lima1211@gmail.com

RESUMO – A fumaça do tabaco inibe enzimas MAO-A e MAO-B no cérebro e órgãos periféricos. O objetivo do trabalho é avaliar o risco de síndrome serotoninérgica pela interação entre inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da MAO presentes no tabaco. Trata-se de revisão integrativa de literatura realizada na base PubMed, resultando na seleção de artigos focados no aumento de serotonina (5-HT) e toxicidade. Componentes não nicotínicos inibem a MAO e elevam a serotonina cerebral. O uso de ISRS associou se à casos graves de síndrome serotoninérgica. A inibição enzimática pelo fumo eleva o tônus serotoninérgico, mimetizando interações medicamentosas perigosas. A coadministração de ISRS em fumantes exige cautela devido ao risco de toxicidade grave por excesso de serotonina.

Palavras-chave: Inibidores da monoamina oxidase, Nicotina, Tabaco, Inibidores Seletivos da Recaptação da serotonina, Síndrome da Serotonina.

ABSTRACT – Tobacco smoke inhibits MAO-A and MAO-B enzymes in the brain and peripheral organs. This study aims to evaluate the risk of serotonin syndrome resulting from the interaction between selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the MAO inhibitors present in tobacco. An integrative literature review was conducted using the PubMed database, resulting in the selection of articles focusing on serotonin (5-HT) elevation and toxicity. Non-nicotine components inhibit MAO and increase cerebral serotonin levels. SSRI use has been associated with severe cases of serotonin syndrome. Enzyme inhibition caused by smoking increases serotonergic tone, mimicking dangerous drug interactions. Co administration of SSRIs in smokers requires caution due to the risk of severe toxicity resulting from serotonin excess.

Keywords: Monoamine oxidase inhibitors, Nicotine, Tobacco, Selective serotonin reuptake inhibitors, Serotonin syndrome.

ISSN 2317-1316

1 INTRODUÇÃO

Está bem estabelecido que a atividade da monoamina oxidase (MAO) A e B é inibida no cérebro de fumantes de longa data (em relação a não fumantes). A redução média da MAO A e MAO B cerebral é de 30% a 50% em fumantes experientes. Também é de conhecimento que este grupo apresenta redução significativa de MAO (A e B) em órgãos periféricos, particularmente coração, pulmões e rins, em comparação a não fumantes. As reduções variaram de 33-46% (Hong, Teesdale-Spittle, Page, 2022; Lewis, Miller, Lea, 2007; Fowler et al, 2003).

Um relatório do Comitê Científico sobre Riscos à Saúde Emergentes e Recentemente Identificados (SCENIHR) sobre o potencial aditivo e a atratividade dos aditivos do tabaco concluiu que "dados convergentes indicam que os inibidores da MAO contidos no tabaco e na fumaça do tabaco atuam sinergicamente com a nicotina para aumentar o potencial de dependência" (Lanteri et al, 2009), observando que "está claro que a fumaça do tabaco contém compostos que inibem a MAO" (Hong, Teesdale-Spittle, Page, 2022; Truman, Grounds, Brennan, 2017; Lewis, Miller, Lea, 2007). Dentre todos os compostos candidatos testados, inibiram com sucesso a enzima MAO A e B humana: harmana, norharmana, harmalina, 1-etil β-carbolina, benzoquinona, 2-naftilamina, farnesilacetona, 2,3,6-trimetil-1,4-naftoquinona e adutos de 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (Hong, Teesdale-Spittle, Page, 2022; Arnold et al, 2014; Talhout, Opperhuizen, van Amsterdam, 2007). De maneira resumida, pode-se afirmar que os inibidores da MAO presentes na fumaça do tabaco atuam em sinergia com a nicotina para manter concentrações elevadas de catecolaminas e dopamina em seus locais de ação, reduzindo a taxa de degradação pela MAO (Villégier et al, 2003; Villégier, Belluzzi, Leslie, 2011; Rose et al, 2001).

A partir dessas informações, três hipóteses foram levantadas pelos pesquisadores a fim de levar o estudo a diante: a inibição da monoamina oxidase (MAO) a partir de componentes não nicotínicos presentes ou derivados da fumaça do tabaco contribui para o vício em nicotina; os inibidores da monoamina oxidase (MAO) presentes ou derivados da fumaça do tabaco diminuem a degradação de neurotransmissores associados às vias de recompensa, como a dopamina, e aumentam sinergicamente os efeitos aditivos da nicotina em fumantes, aumentando o sinal de recompensa efetivo; a 1,4-benzoquinona pode desempenhar um papel na inibição irreversível da MAO A pela fumaça do cigarro (Hong, Teesdale-Spittle, Page, 2022).

A monoamina oxidase (MAO) é uma enzima presente nas membranas mitocondriais externas de células neuronais e não neuronais no cérebro e em órgãos periféricos, onde catalisa

ISSN 2317-1316

a desaminação oxidativa de aminas dietéticas e neurotransmissores monoamínicos, desempenhando um papel vital na regulação de neurotransmissores no sistema nervoso central de mamíferos, incluindo as concentrações sinápticas de serotonina, dopamina, norepinefrina e outros (vander Toorn et al, 2019; Guillem et al, 2005, Castagnoli et al, 2002; Leroy et al, 2009). Constitui-se de flavina adenosina dinucleotídeo (FAD), proteínas integrais encontradas na membrana externa mitocondrial, e se subdivide em duas isoformas designadas MAO-A e MAO-B (Lewis, Miller, Lea, 2007; Saro et al, 2025). Essas isoformas foram originalmente deduzidas a partir de diferenças nas especificidades do substrato e do inibidor: A MAO-A desamina preferencialmente a serotonina e a norepinefrina e é seletivamente inibida pela clorgilina; enquanto a MAO-B cataboliza feniletilamina (PEA) e benzilamina e é seletivamente inibida pela L-deprenil. Dopamina, tiramina e triptamina são metabolizadas por ambas as isoenzimas (Lewis, Miller, Lea, 2007; Fowler et al, 2003).

Diversas investigações utilizando imuno-histoquímica identificaram a presença da proteína MAO A em neurônios catecolaminérgicos no cérebro humano, em particular, neurônios adrenérgicos e noradrenérgicos. As áreas que apresentam imunocoloração densa para MAO A incluem o locus coeruleus e subcoeruleus, núcleo accumbens, substância negra, tegmento ventral, complexo mamilar e gânglio cervical superior. Baixos níveis de coloração são geralmente observados em todas as áreas da substância branca, com os menores níveis de expressão de MAO A sendo relatados no cerebelo e no córtex frontal. A coloração histoquímica e de hibridização específica da MAO B está localizada em neurônios serotoninérgicos e histaminérgicos (Lewis, Miller, Lea, 2007).

A atividade e a expressão da MAO B são mais elevadas no complexo dorsal e medial do rafe, substância negra e hipotálamo, e níveis moderados foram detectados na formação reticular, núcleo central, putâmen caudado e células granulares do giro dentado. Como observado com a MAO A, os níveis mais baixos de atividade da MAO B são encontrados nas áreas da substância branca do cérebro, bem como no hipocampo e no córtex occipital. A distribuição dessas enzimas em si é curiosa, visto que a MAO A é expressa principalmente em neurônios noradrenérgicos, mas apresenta a maior afinidade de substrato pela serotonina; enquanto a MAO B é expressa em neurônios serotoninérgicos, mas oxida principalmente dopamina e feniletilamina (Lewis, Miller, Lea, 2007; Hogg, 2016; Fowler et al, 2003).

A inibição da enzima MAO por compostos presentes na fumaça do cigarro leva a um

ISSN 2317-1316

aumento ainda maior das concentrações desses neurotransmissores, ao mesmo tempo em que a nicotina se liga aos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), estimulando os neurônios dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos a disparar, e aumenta as concentrações de neurotransmissores monoaminérgicos em áreas do cérebro associadas à função cardiovascular, humor, prazer e recompensa. Assim, podemos afirmar que a nicotina atua não apenas nos sistemas dopaminérgicos, mas também nos sistemas serotoninérgicos do cérebro (Lewis, Miller, Lea, 2007; Hogg, 2016; Fowler et al, 2003).

A síndrome serotoninérgica é uma reação adversa a medicamentos (RAM), rara, mas potencialmente fatal, induzida por medicamentos com propriedades serotoninérgicas, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), analgésicos opioides, antieméticos, drogas ilícitas e outros. Os sintomas típicos incluem hiperatividade neuromuscular (mioclonia, tremor, hiperreflexia e rigidez), hiperatividade do sistema nervoso autônomo (hipertermia, taquicardia e diaforese) e alteração do estado mental (agitação, confusão). Casos graves podem resultar em complicações como convulsões, insuficiência renal ou respiratória, coma e morte. A toxicidade serotoninérgica pode resultar de uma overdose de um único medicamento, do uso concomitante de medicamentos com propriedades serotoninérgicas ou de interações medicamentosas farmacocinéticas (IDMs) (Novella, Elli, Pasina, 2025; Bruggeman, O'Day, 2023).

A hipótese levantada no presente estudo avalia os riscos advindos da interação entre Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e os inibidores da monoamina oxidase (MAO) presentes na fumaça do tabaco, a fim de confirmar se o uso concomitante destas substâncias poderia provocar Síndrome Serotoninérgica, considerando a alta disponibilidade de 5-HT na fenda sináptica resultante de seus mecanismos de ação individuais, e tem como objetivos analisar o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em tabagistas, bem como investigar os riscos associados à interação desses medicamentos com os inibidores da monoamina oxidase (MAO) presentes na fumaça do tabaco.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia aplicada foi de revisão integrativa de literatura. A busca foi realizada na base de dados PubMed utilizando os descritores “MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS” AND “TOBACCO” OR “SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS” OR “SEROTONIN SYNDROME”. Foram aplicados os filtros “Free full text.” Foram incluídos

ISSN 2317-1316

artigos em texto completo, com abordagem sobre inibição da MAO proveniente da fumaça do cigarro; toxicidade de ISRSs e interações com IMAOs; epidemiologia da Síndrome Serotoninérgica. O número total de artigos encontrados foram 327, e após a leitura do artigo resumido, foram excluídos aqueles que não tratavam do aumento da disponibilidade de 5-HT resultante da inibição da MAO provocada pela fumaça do cigarro e Síndrome Serotoninérgica em casos de interação medicamentosa, resultando em 19 artigos. A análise consistiu na identificação de dados que complementassem a teoria de que a junção destes compostos possa produzir o efluxo de 5-HT dos neurônios pré-sinápticos em excesso, sendo suficiente para o desencadeamento da síndrome, relacionando os riscos já conhecidos da interação de medicamentos ISRSs com compostos IMAOs com a hipótese levantada no presente estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo realizado com amostras de fumaça do tabaco demonstrou inibição da MAO-A através dos compostos Harman e Norharman, com valores de inibição semimáxima (IC50) de 0,32 mM e 4,7 mM nessas condições de ensaio (Truman, Grounds, Brennan, 2017). A administração de Harman (em doses superiores a 0,4 mg/kg e 1,7 mg/kg, respectivamente) aumentou a liberação de dopamina e 5-hidroxitriptamina no núcleo accumbens. Isso é corroborado pela observação de que a administração de Harman (5–20 mg/kg i.p.) (assim como a perfusão localizada de 200 μM de Harman (1 μl/min.) no hipocampo dorsal) aumentou os níveis cerebrais de serotonina em até quatro vezes (Villégier et al, 2003).

A nicotina em si não apresenta atividade inibitória da MAO, mas os componentes não nicotínicos na fumaça do tabaco inibem a MAO, a principal enzima responsável pela degradação dos neurotransmissores. Entre esses inibidores, fenóis e ácidos fenólicos com atividade inibitória da MAO são comumente inibidores da MAO A, enquanto trans, trans

farnesol, 2-metil-1,4-naftoquinona (menadiona), 1,4-naftoquinona, escopoletina e diosmetina com atividade inibitória da MAO são inibidores reversíveis e seletivos da MAO B (Hong, Teesdale-Spittle, Page, 2022; Talhout, Opperhuizen, van Amsterdam, 2007; Saro et al, 2025). O composto 1,4-benzoquinona é um inibidor irreversível da MAO A e, até onde sabemos, este é o primeiro inibidor irreversível da MAO A relatado na fumaça do tabaco (Hong, Teesdale

Spittle, Page, 2022).

ISSN 2317-1316

Diversas substâncias derivadas do tabaco podem causar a inibição da MAO observada em fumantes por meio de efeitos aditivos ou sinérgicos. Exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostraram que fumantes apresentam níveis reduzidos de atividade da MAO A (28%; $P < 0,0003$) e da MAO B (40%; $P < 0,0002$) no cérebro em relação a não fumantes. Além disso, estudo revisou a literatura sobre a inibição da MAO por componentes da fumaça do cigarro e afirmou que a solução de fumaça do cigarro e o extrato de tabaco inibiram a oxidação catalisada pela MAO de aminas como serotonina, tiramina e beta-fenetilamina (Hong, Teesdale-Spittle, Page, 2022; Villégier, Belluzzi, Leslie, 2011). Quando a serotonina, o substrato preferencial da MAO A foi utilizada, o efeito foi duas vezes maior, indicando que a fumaça do cigarro tem um efeito inibitório maior sobre a atividade da MAO A do que sobre a atividade da MAO B in vitro. As enzimas MAO são responsáveis pela desaminação oxidativa de substratos monoamínicos no corpo e no cérebro, incluindo neurotransmissores como serotonina, histamina, dopamina, norepinefrina e epinefrina (Hong, Teesdale-Spittle, Page, 2022; Lewis, Miller, Lea, 2007; Fowler et al, 2003).

Os IMAOs, por aumentarem o tônus serotoninérgico, dessensibilizam os autorreceptores 5-HT1A e permitem os efeitos estimulantes da nicotina nas células serotoninérgicas. Dependendo das condições experimentais, a nicotina pode aumentar ou diminuir o disparo de neurônios serotoninérgicos (Lanteri et al, 2009; Villégier, Belluzzi, Leslie, 2011), reforçando o dado que diz que, assim como outras drogas de abuso, as propriedades aditivas da nicotina estão

ligadas à sua capacidade de aumentar os níveis extracelulares de NE e 5-HT (Lanteri et al, 2009; Saro et al, 2025).

Embora ainda não esteja claro se esse tônus serotoninérgico ideal é induzido pelo tabaco, um aumento nos níveis extracelulares de 5-HT provavelmente resulta da redução da atividade da MAO medida no cérebro de fumantes. Experimentalmente, a hiperexcitabilidade da transmissão serotoninérgica é obtida após a inibição crônica da MAO com tranilcipromina. O tônus serotoninérgico pode estar envolvido na vulnerabilidade individual à dependência do tabaco e também pode explicar o possível mecanismo de ação das substâncias químicas interagentes contidas na fumaça do tabaco (Villégier, Belluzzi, Leslie, 2011; Hong et al, 2025; Saro et al, 2025).

Em outro estudo, também se constatou que o composto Harmana aumenta o efluxo de serotonina no hipocampo, efeito atribuído à inibição da harmana sobre a MAO-A. Os efeitos inibitórios da harmana e da befloxatona foram revertidos pelo WAY 100 635 (composto

ISSN 2317-1316

químico antagonista do receptor 5-HT1A). Isso sugere um envolvimento dos receptores 5-HT1A na ação da harmana e da befloxatona (Touiki et al, 2005).

A toxicidade da serotonina é a reação medicamentosa mais grave de overdose inadvertida ou intencional de ISRS e pode ser iatrogênica, causada pela introdução de um agente serotoninérgico, aumento da dosagem de um agente serotoninérgico estabelecido ou após coadministração com outro agente que aumenta a atividade da serotonina.Os casos mais graves são causados por combinações de medicamentos que aumentam os níveis de serotonina agindo por mecanismos separados, como a junção de um inibidor da monoamina oxidase e um inibidor da recaptação da serotonina (Novella, Elli, Pasina, 2025; Bruggeman, O'Day, 2023). Relatam se mais de 50.000 casos de overdose em 2016 nos quais ISRSs foram mencionados; desses casos relatados, 102 foram fatais, mas em todas, exceto uma dessas fatalidades, co-ingestantes estavam envolvidos (Bruggeman, O'Day, 2023).

Extratos da folha do tabaco inibiram a MAO-B em 34%; enquanto o tratamento com extratos da fumaça do tabaco inibiu a MAO-B em 93%. Embora seja difícil relacionar diretamente um extrato de folha a um extrato de fumaça, esses resultados sugerem que a combustão da folha de tabaco pode ativar alguns compostos inertes no tabaco, aumentando sua capacidade de inibir a MAO, ou que alguns inibidores da MAO podem ser mais ativos na fase gasosa. Assim, este grupo propôs que a atividade inibitória da MAO na fumaça de cigarro não era um resultado direto de compostos inibitórios dentro do fluxo de fumaça, mas pode ser devida a interações entre os constituintes da fumaça do tabaco e compostos endógenos ou exógenos no cérebro que são ativados para se tornarem inibidores da MAO (Lewis, Miller, Lea, 2007).

Há evidências de que várias β-carbolinas, como harmalina, harmina e outros análogos — com maior afinidade na forma piridilinsaturada em vez da saturada — se ligam aos receptores serotoninérgicos 5-HT2A e 5-HT2C em estudos de ligação de radio ligantes. Notavelmente, os IMAOs interagem com as enzimas MAO-A e MAO-B, levando ao aumento dos níveis não apenas de dopamina, mas também de serotonina e norepinefrina, o que pode alterar ainda mais a neurotransmissão (Villégier, Belluzzi, Leslie, 2011; Fowler et al, 2003; Saro et al, 2025).

Indivíduos dependentes de tabaco apresentaram uma redução geral da PA cerebral de [11C]befloxatona, em comparação com não fumantes. Como não houve diferença na transferência de sangue para tecido (K1) entre os grupos, podemos supor que essa redução da PA indica uma diminuição na disponibilidade da MAO-A. Assim, os resultados atuais fornecem

ISSN 2317-1316

evidências adicionais da inibição da MAO-A cerebral associada ao tabagismo (Lewis, Miller, Lea, 2007; Leroy et al, 2009).

Entre os relatórios de segurança envolvendo ISRS, 4.851 casos (70,1%) relataram pelo menos um desfecho grave devido à síndrome serotoninérgica, como hospitalização, evento com risco de vida ou morte. Todas as substâncias ativas pertencentes ao grupo ISRS foram associadas à síndrome serotoninérgica, com valores de ROR variando de 10,70 a 32,20. Entre estes, a sertralina e a fluoxetina apresentaram o maior número de relatos de síndrome serotoninérgica, enquanto a fluvoxamina apresentou a maior ROR (32,20; IC 95%:28,15–36,83) e o maior risco em comparação com todos os outros ISRS (ROR: 2,66; IC 95%: 2,33–

3,05), também após o ajuste da análise para idade e sexo (ROR ajustado: 27,14 [IC 95%: 23,51– 31,35]). As combinações de ISRS com outras classes de medicamentos que apresentaram o maior número de casos relatados de síndrome serotoninérgica foram ISRS-antidepressivo (n = 2.395) e ISRS-opioide (n = 2.252). Em contraste, as combinações de ISRS com linezolida, um antibacteriano com atividade inibitória leve da MAO, e IMAOs, apresentaram os maiores valores de variáveis estatísticas. para sinais de interação medicamentosa (DDI) indicando um sinal mais forte para a síndrome serotoninérgica (Novella, Elli, Pasina, 2025).

4 CONCLUSÃO

Os achados revisados confirmam que a fumaça do tabaco contém diversos compostos não nicotínicos capazes de inibir de forma significativa as isoformas MAO-A e MAO-B, tanto no cérebro quanto em órgãos periféricos. Essa inibição eleva a disponibilidade de neurotransmissores monoaminérgicos, como dopamina e serotonina, potencializando a ação da nicotina e reforçando o ciclo de dependência. Evidências ainda indicam que substâncias como a 1,4-benzoquinona exercem inibição irreversível sobre a MAO-A, sugerindo um papel central na manutenção desse efeito. Em paralelo, o aumento do tônus serotoninérgico em fumantes representa um fator de risco quando associado ao uso de ISRS, elevando a chance de síndrome serotoninérgica, condição potencialmente fatal. Dessa forma, a interação entre tabagismo e fármacos serotoninérgicos deve ser considerada com atenção clínica, tanto para compreender os mecanismos da dependência quanto para prevenir eventos adversos graves.

5 DECLARAÇÃO DE USO DE IA

ISSN 2317-1316

Não foram utilizadas ferramentas de IA no desenvolvimento desse artigo.

6 REFERÊNCIAS

ARNOLD, M. M.; LOUGHLIN, S. E.; BELLUZZI, J. D.; LESLIE, F. M. Reinforcing and neural activating effects of norharmane, a non-nicotine tobacco constituent, alone and in combination with nicotine. Neuropharmacology, v. 85, p. 293-304, 2014. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.035.

BRUGGEMAN, C.; O'DAY, C. S. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Toxicity. 2023 Jul 4In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. PMID: 30521236.

CASTAGNOLI, K. et al. Studies on the interactions of tobacco leaf and tobacco smoke constituents and monoamine oxidase. Neurotoxicology Research, v. 4, n. 2, p. 151-160, 2002. DOI: 10.1080/10298420290015854.

FOWLER, J. S. et al. Low monoamine oxidase B in peripheral organs in smokers. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 100, n. 20, p. 11600-11605, 2003. DOI: 10.1073/pnas.1833106100.

GUILLEM, K. et al. Monoamine oxidase inhibition dramatically increases the motivation to self-administer nicotine in rats. Journal of Neuroscience, v. 25, n. 38, p. 8593-8600, 2005. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2139-05.2005.

HOGG, R. C. Contribution of Monoamine Oxidase Inhibition to Tobacco Dependence: A Review of the Evidence. Nicotine & Tobacco Research, v. 18, n. 5, p. 509-523, 2016. DOI: 10.1093/ntr/ntv245.

HONG, S. W. et al. A review of monoamine oxidase (MAO) inhibitors in tobacco or tobacco smoke. Neurotoxicology, v. 93, p. 163-172, 2022. DOI: 10.1016/j.neuro.2022.09.008.

ISSN 2317-1316

HONG, S. W. et al. Potent inhibition of human monoamine oxidase A and B by phenolic compounds and polyunsaturated fatty acids in tobacco smoke. Chemico-Biological Interactions, v. 413, p. 111477, 2025. DOI: 10.1016/j.cbi.2025.111477.

LANTERI, C. et al. Inhibition of monoamine oxidases desensitizes 5-HT1A autoreceptors and allows nicotine to induce a neurochemical and behavioral sensitization. Journal of Neuroscience, v. 29, n. 4, p. 987-997, 2009. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3315-08.2009.

LEROY, C. et al. Cerebral monoamine oxidase A inhibition in tobacco smokers confirmed with PET and [11C]befloxatone. Journal of Clinical Psychopharmacology, v. 29, n. 1, p. 86-88, 2009. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31819e98f.

LEWIS, A.; MILLER, J. H.; LEA, R. A. Monoamine oxidase and tobacco dependence. Neurotoxicology, v. 28, n. 1, p. 182-195, 2007. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.05.019.

NOVELLA, A.; ELLI, C.; PASINA, L. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Serotonin Syndrome as Consequence of Drug-Drug Interactions: analysis of The FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Medical Principles and Practice, 2025. DOI: 10.1159/000546109.

ROSE, J. E.; BEHM, F. M.; RAMSEY, C.; RITCHIE JR., J. C. Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms. Nicotine & Tobacco Research, v. 3, n. 4, p. 383-390, 2001. DOI: 10.1080/14622200110087277.

SARO, G. et al. Monoamine Oxidase Inhibitors Present in Tobacco Modulate Dopamine Balance Via the Dopamine Transporter. ACS Chemical Neuroscience, v. 16, n. 6, p. 1117-1131, 2025. DOI: 10.1021/acschemneuro.4c00789.

TALHOUT, R.; OPPERHUIZEN, A.; VAN AMSTERDAM, J. G. Role of acetaldehyde in tobacco smoke addiction. European Neuropsychopharmacology, v. 17, n. 10, p. 627-636, 2007. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.02.013.

ISSN 2317-1316

TOUIKI, K. et al. Harmane inhibits serotonergic dorsal raphe neurons in the rat. Psychopharmacology, v. 182, n. 4, p. 562-569, 2005. DOI: 10.1007/s00213-005-0118-0.

TRUMAN, P.; GROUNDS, P.; BRENNAN, K. A. Monoamine oxidase inhibitory activity in tobacco particulate matter: Are harman and norharman the only physiologically relevant inhibitors? Neurotoxicology, v. 59, p. 22-26, 2017. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.12.010.

VILLÉGIER, A. S.; BLANC, G.; GLOWINSKI, J.; TASSIN, J. P. Transient behavioral sensitization to nicotine becomes long-lasting with monoamine oxidases inhibitors. Pharmacology Biochemistry and Behavior, v. 76, n. 2, p. 267-274, 2003. DOI: 10.1016/S0091-3057(03)00223-5.

VILLÉGIER, A. S.; BELLUZZI, J. D.; LESLIE, F. M. Serotonergic mechanism underlying tranylcypromine enhancement of nicotine self-administration. Synapse, v. 65, n. 6, p. 479-489, 2011. DOI: 10.1002/syn.20864.