

Revisão da Literatura Sobre a Associação entre Tabagismo e Esquizofrenia

Autor: Alessandra Silva dos Reis

Orientação: Clarice S Madruga, PhD

Coordenação do Curso: Marcelo Ribeiro, PhD

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas (UNIAD)

Curso de Especialização em Dependência Química UNIAD

São Paulo, SP - Brasil

Contato: netomylife@yahoo.com.br

RESUMO

Esquizofrenia é uma condição crônica. As taxas de dependência de nicotina nessa população variam em torno de 80% a 90% dos pacientes, resultando no aumento da morbimortalidade desta população. Essa revisão de literatura tem por objetivo buscar por meio de levantamento realizado em diversas bases de dados, estudos que demonstrem a associação entre dependência de tabaco e esquizofrenia. Constata-se que indivíduos com esquizofrenia tendem a selecionar substâncias de abuso para tratar sintomas específicos como, por exemplo, os sintomas negativos da doença. O consumo de tabaco pode também ocasionar um alívio dos efeitos adversos dos antipsicóticos comumente utilizados por estes indivíduos. Estudos apontam que abordagens de tratamento combinadas podem melhorar esses sintomas e conseqüentemente diminuir os índices de tabagismo nesta população

Palavras-chave

Esquizofrenia, dependência química, tabagismo, tratamento.

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que acomete três em cada 10.000 adultos no mundo. Apesar da baixa incidência o curso crônico eleva sua prevalência, afetando 24 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2013) e tem um sério impacto na qualidade de vida, tanto do paciente quanto da família (DE LA SERNA, *et al.*, 2009). As taxas de dependência de nicotina entre esquizofrênicos giram em torno de 80% (Prochaska, *et al.*, 2008) e mais de 90% (De Leon & Diaz, 2005; Ferchiou, 2012) sendo um importante fator de risco, resultando no aumento da morbidade e mortalidade nessa população (Malbergier & Oliveira, 2005; Yousefi, *et al.*, 2012). essa dependência é comum entre esses pacientes (Caponnetto, *et al.*, 2013). Sendo que, eles tendem a fumar entre duas a quatro vezes mais do que a população em geral (Garcia-Portilla *et al.*, 2014) o que pode resultar em redução entre 15 (Saha; *et al.*, 2007) e 25 anos (Wildgust *et al.*, 2010) de vida nessa população, para Tidey *et al.* (2013), essa diminuição chega a 20% na expectativa de vida.

De acordo com De Leon & Diaz (2005) Aubin *et al.* (2012) além dos prejuízos psicossociais, os esquizofrênicos também sofrem com os prejuízos físicos, como maior ocorrência de doenças cardiovasculares, metabólicas e câncer. Sendo que, o uso de tabaco nessa população (8 em cada 10 pacientes) é um dos fatores principais para a ocorrência de surtos, tentativas de suicídio e internações. A nicotina interfere no funcionamento dos sistemas neurotransmissores envolvidos nos transtornos psiquiátricos, podendo influenciar no quadro psicopatológico e na responsividade ao tratamento (MALBERGIER & OLIVEIRA, 2005).

Esquizofrênicos têm níveis mais altos de tabagismo tanto em comparação à população geral, quanto à pacientes com outras doenças mentais no mundo (AhnAllen, *et al.*, 2012; Hitsman, *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2008) e também fazem uso de nicotina concomitante a outras substâncias psicoativas, como cocaína e álcool (Roick, 2007) e têm mais dificuldades em cessar o uso (DE LEON & DIAZ, 2005; WEINBERGER, *et al.*, 2007; KALMAN *et al.*, 2005).

Foi verificado no estudo de Kelly *et al.* (2009) a importância de planejar o acesso e tratamento do tabagismo em esquizofrênicos, pelo alto risco de mortalidade nessa população particularmente por doenças cardíacas, se comparados a esquizofrênicos não tabagistas.

Para Malbergier & Oliveira (2005) a discussão sobre a dependência de nicotina e suas complicações tem grande importância no contexto atual, pois, à medida que se expande os conhecimentos sobre os efeitos devastadores do tabagismo e suas possibilidades

terapêuticas crescem, o consumo de tabaco tende a se concentrar nas populações com transtornos psiquiátricos.

De acordo com Prochaska *et al* (2008) a indústria do tabaco têm participação ativa no aumento do tabagismo entre os pacientes psiquiátricos.

Este estudo tem por objetivo revisar a literatura em busca de estudos que expliquem a associação entre o tabagismo e a esquizofrenia.

2. MÉTODO

Essa revisão de literatura foi conduzida utilizando-se bases de dados eletrônicas, tais como PubMed, Scielo, Lilacs, e sites de busca. Os descritores utilizados foram: “*schizophrenia*”, “*drugs dependence*”, “*tobacco dependence*”, “*treatment of tobacco dependence*”, “*causes of mortality in schizophrenia*”.

Os critérios de exclusão foram: artigos sobre esquizofrenia e dependência de múltiplas drogas; esquizofrenia e tratamentos para outras dependências; artigos não indexados. Artigos publicados há mais de 10 anos, salvo APA/CID-10 e DSM IV.

Foram encontrados 120 artigos indexados, 07 *ebooks*, 07 relatórios da OMS/WHO/OPAS, CID-10/DSM-IV. Do total de 134 referências foram utilizados 63 artigos indexados, e 57 artigos indexados não preencheram os critérios da presente revisão (citados acima). Então, foram utilizados 63 artigos indexados sobre a associação entre a esquizofrenia e o tabagismo, mortalidade entre esquizofrênicos associada ao tabagismo, o tratamento e aderência nessa população, os *ebooks* e os relatórios foram utilizados por abordarem o tema trabalhado.

3. DEFINIÇÕES DOS TERMOS

3.1. Esquizofrenia F.20

O termo *esquizofrenia* foi introduzido na linguagem médica no início do século passado pelo psiquiatra suíço *Bleuer*. Fazendo referência a um transtorno mental, ou grupo de transtornos cujas causas são ainda em grande parte desconhecidas, e que envolve um complexo conjunto de distúrbios do pensamento, percepção, afeto e comportamento social.

Esquizofrenia - Classificação Internacional das Doenças (CID-10):

Tem se que os transtornos esquizofrênicos são caracterizados, em geral, por distorções fundamentais e características do pensamento, da percepção e afeto inadequado ou embotado. A consciência e a capacidade intelectual estão usualmente mantidas, embora certos déficits cognitivos possam surgir no decorrer do tempo. A perturbação envolve as

funções mais básicas que dão à pessoa normal um senso de individualidade, unicidade e direção de si mesmo. Os pensamentos, sentimentos e atos mais íntimos são sentidos como conhecidos ou partilhados por outros e podem desenvolver delírios (CID-10, 1993). Diagnóstico segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-IV-TR (APA, 2003):

O diagnóstico nem sempre é fácil. Esquizofrenia caracteriza-se por:

A. Sintomas característicos: No mínimo dois dos seguintes quesitos, cada qual presente por uma porção significativa de tempo durante o período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

(1) Ideias delirantes;

(2) Alucinações;

(3) Discurso desorganizado;

(4) Comportamento amplamente desorganizado, catatônico ou gravemente desorganizado;

(5) Sintomas negativos, por exemplo, embotamento afetivo, alolia ou abulia.

Nota: Só se requer um sintoma do Critério A se as idéias delirantes consistem em uma voz que comanda continuamente os pensamentos ou o comportamento do sujeito, ou se duas ou mais vozes conversam entre elas.

B. Disfunção social/laboral: Durante parte significativa do tempo desde o início da alteração, uma ou mais atividades importantes, como o trabalho, as relações interpessoais ou o cuidado pessoal, estão claramente abaixo do nível de antes do início do transtorno (ou quando o início é na infância ou adolescência, fracasso em alcançar o nível esperado de rendimento interpessoal, acadêmico ou laboral).

C. Duração: persistem sinais contínuos da alteração pelo menos seis meses. Este período deve incluir ao menos um mês de sintomas que cumpram o Critério A (ao menos que seja tratado com êxito) e pode incluir os períodos de sintomas prodrômicos (sinal ou sintoma que antecede uma doença ou um estado fisiológico) e residuais, durante estes períodos, os sinais da alteração podem se manifestar só por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas da lista do Critério A, presentes de forma atenuada.

Esquizofrenia no DSM-V:

Na quinta versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) o diagnóstico de Esquizofrenia sofreu algumas modificações. O critério que define a sintomatologia característica (Critério A) continua requerendo no mínimo dos cinco sintomas para ser preenchido, e nessa atual versão ainda requer que ao menos um deles seja positivo (delírios, alucinações ou discurso desorganizado). Os sintomas listados são

os mesmos, porém no DSM-IV era possível apenas que o Critério A fosse preenchido com apenas um sintoma nos casos de delírios bizarros, ou alucinações auditivas de primeira ordem. No DSM-V essa exceção foi retirada considerando que, a classificação de um delírio bizarro é pouco confiável.

Foram abolidos os subtipos de esquizofrenia, por ter sido verificado que os mesmos tinham pouca validade e não refletiam diferenças quanto ao curso da doença ou resposta ao tratamento (APA, 2013).

3.2. Tabagismo – F.17

A dependência de nicotina é uma das maiores causas de morte e incapacidade no mundo (WHO, 2003). Sendo que o tabagismo é reconhecido como uma doença crônica gerada pela dependência à nicotina (INCA, 2011) estando por isso, inserido na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e está associado à alta taxa de morbimortalidade, sendo responsável por aproximadamente cinco milhões de mortes ao ano. A nicotina é o ingrediente psicoativo do tabaco que contribui significativamente para seu uso prejudicial, sua dependência tem maior prevalência do que qualquer outra substância, o uso agudo produz efeitos positivos, incluindo leve aumento da euforia e elevando discretamente a cognição (MARKOU, 2008).

A nicotina é absorvida rapidamente pelos pulmões, chegando ao cérebro, seus principais efeitos no SNC são: aumento no humor, e diminuição no apetite. É considerado um estimulante, apesar de relatos de sensação de relaxamento quando fuma, tal sensação é provocada por uma diminuição no tônus muscular.

Os sintomas da fissura causada pela nicotina incluem sintomas como: irritabilidade, agitação, prisão de ventre, dificuldade de concentração, entre outros. Esses sintomas caracterizam a síndrome de abstinência, desaparecendo dentro de uma ou duas semanas. Entre os efeitos tóxicos provocados pela nicotina, pode-se destacar: náuseas, dores abdominais, diarreia, vômitos, cefaleia, tontura, braquicardia e fraqueza.

Tolerância e síndrome de abstinência são alguns dos sinais que caracterizam o quadro de dependência provocado pelo uso do tabaco.

A dependência de nicotina, em 2003 foi estimada em 29,8% da população geral com idade a partir de 12 anos, conforme citado no relatório mais recente do *Surgeon General on the Health Consequences of Smoking* o tabagismo causa muitas doenças, e leva à redução na expectativa de vida (SAMSHA, 2004). A dependência de tabaco é uma doença crônica que requer muito esforço no tratamento, e deve incluir uma série de intervenções clínicas efetivas, como medicações, orientação ao paciente/família, baseado

em tratamentos psicossociais (SAMSHA, 2004).

De modo geral, o tabagismo causa 71% de câncer de pulmão, 42% de doença respiratória obstrutiva crônica e quase 10% de doença cardiovascular. Isto é, responsável por 12% de mortes entre homens e 6% entre mulheres no mundo (WHO, 2009).

De acordo com a OMS (2008) o tabaco é um fator de risco para seis das oito principais causas de morte no mundo, e mata uma pessoa a cada seis segundos. O tabaco mata de um terço à metade de todas as pessoas que o usam em média 15 anos, prematuramente.

4. ENTENDENDO A ASSOCIAÇÃO ENTRE A ESQUIZOFRENIA E O TABAGISMO

Inicialmente de acordo com Winterer (2010) acreditava-se que os esquizofrênicos fumavam somente para aumentar o metabolismo hepático e para restaurar o bloqueio dopaminérgico causado por alguns antipsicóticos, amenizando seus efeitos colaterais. Mas, atualmente acredita-se que o tabagismo também funciona como reforço positivo à medida que ameniza os sintomas psiquiátricos, especialmente os efeitos negativos, envolvidos no processo de cognição.

Para Aguilar *et al.* (2005) as altas taxas de dependência de nicotina entre esquizofrênicos está associada as consequências da própria doença. Os autores sugerem que, um argumento plausível para essa associação esteja no aumento de hospitalizações, e institucionalização. Oliveira *et al* (2014) relata que, a elevada prevalência do tabagismo entre os esquizofrênicos chama a atenção, sendo que, o uso do tabaco na atualidade vem sendo desencorajado pelos órgãos governamentais e diversos segmentos sociais, visto os agravos que tal substância pode causar.

Nesse contexto, a assistência psiquiátrica passou por importantes transformações, desenvolvimento de medicamentos e rede assistencial para os indivíduos desinstitucionalizados, em contrapartida pouco se avançou em relação à dependência de nicotina. Estudos relataram fatores que podem colaborar para o aumento do tabagismo entre os esquizofrênicos: sexo masculino, solteiro e divorciado, desempregado, baixo grau de escolaridade, consumo de álcool, longa duração da doença e maior severidade, maior ocorrência de surtos psicóticos, maior número de internações, desenvolvimento de discinesia tardia (distúrbios dos movimentos), menor desempenho cognitivo, altas doses de neurolépticos e tratamento com antipsicóticos típicos (MESZAROS, *et al.* 2011; OLIVEIRA & FUREGATO, 2012). Para Strand e Nyback (2005) muitos pacientes com esquizofrenia começam a fumar depois do primeiro episódio da psicose, e aumentam o consumo progressivamente, porém, para os autores a associação entre dependência de nicotina e esquizofrenia não está bem definida. Sintomas negativos da esquizofrenia eram

associados ao tabagismo. Em seu estudo Oliveira *et al* (2014) constatou que, existem várias razões/motivos citados pelos pacientes esquizofrênicos para o uso do tabaco, entre elas destaca-se: o cigarro proporciona apoio para enfrentar dificuldades decorrentes do transtorno, como um meio de aliviar os sintomas colaterais dos medicamentos, e por proporcionar prazer, e também para aliviar seus sintomas negativos e cognitivos, e para reduzir acatisia e parkinsonismo, pela diminuição dos níveis sanguíneos dos antipsicóticos (BARNES, *et al.*, 2006; THORNTON, *et al.* 2012). Malbergier & Oliveira (2005) ressaltam que, fumar interfere de um modo complexo no humor e a abstinência da nicotina piora transitoriamente o humor, a ansiedade e a cognição, e também diminui o efeito terapêutico e aumenta os efeitos colaterais de várias medicações utilizadas na prática psiquiátrica. Calheiros *et al.* (2006) ilustraram o caso da seguinte maneira; os pacientes com muita frequência apresentam problemas cognitivos, por causa da doença ou mesmo pelo uso da medicação, assim os efeitos da nicotina podem produzir um alívio para o mal-estar. Para Barnes *et al.* (2006) o tabagismo está associado com níveis de acatisia induzidos por antipsicóticos. De acordo com AhnAllen *et al.* (2012) a nicotina age no sistema de recompensa melhorando os sintomas de anedonia causados pela patologia, fazendo com que esse ato seja repetido em busca dessa sensação de alívio.

O tabagismo é indubitavelmente um fator de risco para doença cardiovascular que está associado à mortalidade. (doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular, aterosclerose, aneurisma), os danos do tabagismo também estão associados a um alto risco de mortalidade por neoplasia maligna como: pulmão, laringe, faringe, trato digestivo, colo-retal, e oral (Botteri, *et al.*, 2008; Gandini, *et al.*, 2008; WHO, 2009). De acordo com o INCA (2013) milhares de pessoas morrem no mundo vítimas de câncer, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), doenças respiratórias, entre outras enfermidades associadas ao fumo.

Pessoas com esquizofrenia têm substancialmente um maior risco de comorbidades e alta mortalidade (Kelly. *et al.*, 2007). Para Aguilar, *et al.* (2005) duas principais sub-hipóteses são usadas geralmente: hipótese da automedicação: o tabagismo reduz os efeitos adversos dos antipsicóticos; e a nicotina pode melhorar sintomas da esquizofrenia, particularmente o negativo, cognitivo e/ou sintomas depressivos.

Para Lubman *et al.* (2010) os indivíduos com esquizofrenia são mais vulneráveis a consumir substâncias porque selecionam substâncias de abuso particularmente para tratar déficits específicos (por exemplo: sintomas negativos) associados com a doença e/ou efeitos adversos (por exemplo: sintomas extrapiramidais) do tratamento com antipsicóticos.

Existem fatores biológicos do tabagismo entre esquizofrênicos. É referido que, situação neuropatológica da esquizofrenia envolve alterações no circuito neuroanatômico que regula o reforço positivo, motivacional, inibição comportamental, e comportamento aditivo. Para Moss, *et al.* (2009) o uso da nicotina ajuda a melhorar os déficits de atenção e memória, com a melhora dos sintomas cognitivos, fazendo com que aumente a vontade de utilizar a nicotina pela recompensa cerebral. Pode se dizer que, o uso de nicotina cronicamente pode aumentar a neurotransmissão dopaminérgica, especialmente no córtex pré-frontal, reduzindo sua atividade, pode levar aos sintomas negativos e déficits cognitivos, então, com a melhora da atividade dopaminérgica nessa região pela nicotina pode aliviar esses sintomas, esse resultado pode ser uma motivação para a dependência. Vários fatores estão envolvidos na alta taxa de tabagismo entre pacientes com esquizofrenia. Pode-se citar também, de acordo com Brissos *et al.* (2011); Shamsi *et al.* (2011) os delírios e alucinações sejam os sintomas mais conhecidos da esquizofrenia, os sintomas negativos e os déficits cognitivos são os responsáveis pelo comprometimento do funcionamento social desses indivíduos, ocasionando perda de habilidades necessárias para o trabalho e o convívio social. A nicotina está envolvida de maneira significativa com neurotransmissores tais como: o glutamato, acetilcolina, serotonina e noradrenalina, mas os efeitos sobre a dopamina são muito relevantes para entender o alto uso de nicotina nesses pacientes.

Pesquisas têm mostrado que a nicotina aumenta a atividade mesolímbicocortical dopaminérgica no *nucleus accumbens* e no córtex pré-frontal. A estimulação da dopamina pode ajudar a explicar o alto uso de nicotina como uma forma de automedicação para reduzir os sintomas negativos.

De acordo com Aguilar *et al.* (2005) a possibilidade de alívio dos sintomas positivos ocasionados pela administração crônica de nicotina pode ser uma potencial correção na atividade dopaminérgica no córtex, por estar associada a esquizofrenia.

5. EPIDEMIOLOGIA DO TABAGISMO ENTRE ESQUIZOFRÊNICOS

Estudos recentes conduzidos nos estados Unidos, Israel e Brasil apontam que a dependência de nicotina é intensa entre os pacientes com esquizofrenia (OLIVEIRA *et al.*, 2014). De acordo com os autores, o uso de tabaco é mais frequente entre os portadores de transtorno mental (aproximadamente 1/3 dos doentes, principalmente entre os que sofrem de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo) do que na população geral. De acordo com o INCA (2011) a prevalência atual de tabagistas na população brasileira é de 17,5%. De Leon & Diaz (2005) em metanálise realizada com estudos de 20 países,

revelou que, entre os esquizofrênicos são encontradas as menores taxas de cessação do tabagismo. Dependência de nicotina é uma comorbidade comum entre esses pacientes, que ocorre entre 50 e 90% destes.

Muitos fatores precisariam ser considerados no manejo desses pacientes, incluindo os efeitos estimulantes da nicotina na neurotransmissão, melhora da função cognitiva.

Em sua amostra Meszaros *et al.* (2011) encontraram a prevalência de tabagismo em 88% em pacientes com comorbidade entre dependência de álcool e esquizofrenia. Constataram que, pacientes esquizofrênicos que fazem uso de álcool, tem níveis mais altos de tabagismo quando comparados aos pacientes que não fazem.

Chaves & Shirakawa (2008) concluíram em seu estudo que pacientes esquizofrênicos do sexo masculino fumam mais do que as mulheres. Porém ambos começam jovens, os que iniciaram o uso antes da doença, a idade média era de 24 anos de idade; e os que iniciaram o uso depois do diagnóstico foi em média aos 19 anos de idade. Embora muitos mecanismos biológicos tenham sido propostos para explicar a prevalência do tabagismo entre esquizofrênicos, em seu estudo Wijesundera *et al* (2014), sugere que os fatores socioculturais também são importantes. Os mesmos relatam que, em um estudo na Índia a carência econômica e restrições impostas pela família se mostraram fatores cruciais que controlam a prevalência do tabagismo entre esses pacientes. No Sri Lanka, esses pacientes não recebem qualquer benefício do governo pela incapacidade, muitos deles são desempregados, então dependem das famílias, que por sua vez não costumam oferecer recursos para a compra de cigarros. Podemos ressaltar também que, a carga econômica que é despendida para o tratamento dos agravos ocasionados pelo tabagismo é muito alta, assim se torna necessário o desenvolvimento de tratamentos seguros e eficazes para essa população (KALMAN *et al.* 2005).

6. ASSOCIAÇÃO ENTRE O TABAGISMO E MORTALIDADE ENTRE ESQUIZOFRÊNICOS

Uma revisão sistemática concluiu que, dados publicados indicam que as taxas de mortalidade entre esquizofrênicos, são superiores se forem comparados à população geral, sendo as causas predominantes dessa mortalidade reconhecidas como sendo: cardiovascular, causas não naturais (incluindo suicídio), doenças respiratórias e câncer (TSOI, *et al.*, 2010; SAHA, *et al.*, 2007) sendo que os tipos de câncer mais comuns entre esquizofrênicos são: pulmão e mama, sendo maior a ocorrência do que na população geral (BUSHE, *et al.* 2010).

Pacientes com esquizofrenia tem uma elevada incidência de seis principais fatores de

risco de mortalidade global descritos pela WHO, sendo que o tabagismo é a segunda causa mais importante de mortalidade, responsável por 8,7% de mortes no mundo/ano (WHO, 2009).

Para Ponizovsky *et al.* (2011) tem havido um aumento do interesse na investigação da mortalidade de esquizofrênicos por câncer.

O aumento da prevalência de tabagismo nesses indivíduos também contribui substancialmente para o risco de doença cardiovascular. Além disso, antipsicóticos atípicos podem causar significativo ganho de peso, alterações de glicose e lipídeos, que podem contribuir no aumento do risco de doença cardiovascular, o tabagismo crônico em pessoas com esquizofrenia têm sido relatado como um importante fator que contribui para a alta taxa de morbidade e mortalidade por doenças malignas e respiratórias.

Vale ressaltar que os esquizofrênicos tabagistas também fazem o uso concomitante com outras substância, o que colabora para a alta taxa de mortalidade. Wehring *et al* (2012) relata que essa combinação aumenta o risco do desenvolvimento de complicações como: doenças cardíacas; respiratórias; hepáticas; gastrointestinais e neurológicas; e também contribui para alterações do comportamento e do padrão do sono.

7. TRATAMENTO

Selecionar intervenções para os déficits neuropsicológicos estão associados ao aumento da cessação do tabagismo entre esquizofrênicos (MOSS *et al.* 2009). Tem-se evidências de poucos estudos que o tipo de antipsicótico influencia as taxas de tabagismo. Wijesundera *et al* (2014), os autores citam que, os antipsicóticos típicos são provavelmente menos efetivos do que clozapina em correção ao processo sensorial anormal e enfraquecimento cognitivo associado a esquizofrenia.

Antipsicóticos típicos causam sintomas extrapiramidais, e a nicotina pode reduzir esses sintomas.

As opções de tratamento do tabagismo podem ser divididas em dois tipos: (1) nicotínicos; (2) não nicotínicos. (1) o objetivo da terapia de reposição de nicotina é diminuir os sintomas de abstinência e a fissura. Conta com seis formas de tratamento: adesivos, goma, pastilhas (disponíveis no Brasil), inalador, spray e comprimidos sublinguais; (2) conta com: bupropiona, vareniciclina, nortriptilina e clonidina (MACKOWICK, *et al.*, 2012; WEINER, *et al.* 2011). O adesivo transdérmico de nicotina é eficaz no tratamento do tabagismo na população geral, ainda existem poucos estudos dirigidos para tabagistas esquizofrênicos.

Em seu estudo Weinberger *et al.* (2009) constatou que a Bupropiona foi eficaz, porém os

resultados ainda são modestos, diante da importância do problema.

Desde a introdução de antipsicóticos atípicos nos anos 90, tem havido discussão a respeito dessas drogas, se podem estar associadas com o aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares comparados com antipsicóticos típicos, porque tem uma tendência de causar ganho de peso e mudanças metabólicas (Kelly *et al.*, 2009; Kilbourne *et al.*, 2009).

Em seu estudo Hitsman *et al.* (2009) verificou que, o reconhecimento das altas taxas de tabagismo entre esquizofrênicos tem levado a significativo esforço para tratamentos efetivos para cessação do tabagismo nessa população. A grande maioria dos tratamentos estudados inclui: Terapia Cognitivo Comportamental (CBT: *Cognitive – behavioral therapy*) em combinação com Terapia de Reposição de Nicotina (NRT: *nicotine replacement therapy*), bupropiona ou vareniciclina.

A vareniciclina tem sido considerada uma medicação segura e bem tolerada para os pacientes em processo de cessação do tabagismo. Enquanto a nicotina age no nível do sistema nervoso central, onde se liga a receptores e desencadeia a liberação da dopamina, a vareniciclina pode se ligar a alguns desses receptores acetilcolina-nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ reduz a fissura e os sintomas de abstinência. Seu efeito antagonista diminui a satisfação de fumar (WEINER, *et al.*, 2011). Sobre a Bupriona podemos afirmar que: (1) aumenta as taxas de abstinência de nicotina, comparado com placebo em esquizofrênicos dependentes de nicotina; (2) é melhor tolerado nesses pacientes; e (3) antipsicóticos atípicos podem resultar na melhora da cessação do tabagismo em pacientes tratados com bupropiona. Tsoi *et al* (2010) cita dois estudos: (1) bupropiona em conjunto com a terapia de reposição de nicotina; (2) bupropiona como o único agente da terapia para a cessação do tabagismo. E constatou que, fumantes com esquizofrenia que usam bupropiona para ajudar na cessação do tabagismo, tem taxa de abstinência 2,5 vezes maior ao final do tratamento, comparado com aqueles que não fazem uso de bupropiona. Abstinência é sustentada por seis meses depois do final do tratamento, quando usaram a medicação por 12 semanas ou mais. Bupropiona é um antidepressivo – inibidor da recaptção da dopamina e da noradrenalina, o aumento da dopamina parece estar relacionado com a redução da fissura (*craving*) é a melhor opção farmacoterápica, demonstra taxas mais altas de abandono do cigarro do que o placebo. Quando comparada ao placebo, bupropiona aumenta significativamente a abstinência no término do tratamento (36% comparado com 19%) e em três meses de seguimento (12% comparado com 8%).

Entre os agentes que comumente tem o metabolismo afetado pelo tabaco estão: olanzapina, clozapina, haloperidol, amitriptilina e cafeína.

A diminuição de níveis sanguíneos da medicação causada pelo aumento no consumo do tabaco pode ser explicada porque tabagistas com esquizofrenia podem sentir redução dos efeitos adversos dos antipsicóticos, comparados com os que não são tabagistas.

Em seu estudo Yousefi, *et al.* (2012) constatou que, estratégias para cessar o tabagismo em sujeitos com esquizofrenia usando a terapia de reposição de nicotina ou bupropiona exclusivamente têm sido inconclusivas. Outra alternativa de tratamento pouco explorada nos estudos encontrados é o VLNC (*Very Low Nicotine Content*), usados por um período com administração controlada reduz o *craving* (fissura), diminui os sintomas causados pela nicotina. Além disso, VLNC é bem tolerado no geral, só não é indicado para esquizofrênicos com sintomas afetivos.

Diante do problema se faz necessário ajudar o paciente a encontrar recursos que o ajudem a enfrentar o transtorno mental. As intervenções para o abandono do uso de substâncias (especialmente o tabaco) podem ter mais sucesso quando incluídas no projeto terapêutico (THORNTON *et al.* 2012; MANGRUM *et al.*, 2006).

Kelly *et al.* (2012) relata que, em estudo conduzido nos Estados Unidos revelou que, indivíduos com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo tem menos motivação para abandonar o tabagismo do que os demais sujeitos.

Redução do cigarro como meta inicial do tratamento, a aproximação e integração de estratégias de cuidados, tem o potencial de melhorar a eficácia dos tratamentos existentes para o tabagismo em pessoas com transtornos mentais. Combinando a terapia cognitivo comportamental com medicações, se faz necessário para otimizar os efeitos do tratamento (HITSMAN, *et al.*, 2009).

Um fato que poderia colaborar para dificultar o acesso e a permanência desses pacientes em programas de tratamento para o tabagismo seriam os prejuízos cognitivos e sociais que os acometem (MALBERGIER & OLIVEIRA, 2005).

No estudo de *cohort* Mezsaros *et al.* (2011) identificaram que, pacientes tratados com antipsicóticos convencionais podem ter acatisia, parkinsonismo e empobrecimento cognitivo, por isso fumam mais do que pacientes que receberam antipsicóticos atípicos, e a maior descoberta foi que sujeitos com esquizofrenia que foram tratados com antipsicóticos atípicos e típicos em combinação com o adesivo de nicotina tiveram elevadas taxas de cessação do tabagismo.

8. DISCUSSÃO

Os pacientes esquizofrênicos apresentam diversos déficits neurocognitivos, alguns podem ser melhorados com o uso do cigarro, esses benefícios derivados pelo uso de nicotina

podem contribuir para a elevada taxa de tabagismo e sua persistência (MOSS, *et al.* 2009).

Lubman *et al.* (2010) refere que, os indivíduos com esquizofrenia são mais vulneráveis a consumir substâncias porque selecionam substâncias de abuso particularmente para tratar déficits específicos associados com a doença e/ou efeitos adversos do tratamento com antipsicóticos.

As taxas de dependência de nicotina entre esquizofrênicos são altas, girando em torno de 80% (Prochaska, *et al.*, 2008) e mais de 90% (De Leon & Diaz, 2005; Ferchiou, 2012) sendo um importante fator de risco resultando no aumento da morbidade e mortalidade nessa população (Malbergier & Oliveira, 2005; Yousefi, *et al.*, 2012).

Hodgson *et al.* (2010) relata que, a associação entre o tabagismo e o câncer é bem conhecida, mas que o uso de outras substâncias com potencial carcinogênico também é alta na população de esquizofrênicos.

De acordo com Prochaska *et al.* (2008) a indústria do tabaco incentiva o tabagismo entre os pacientes psiquiátricos usando duas estratégias: diretas (ex: distribuição, publicidade, publicações científicas e encontros), e indiretas (ex: sistema de reforço).

As autoras citam ainda que, um estudo recente sobre os efeitos neurocognitivos da nicotina em esquizofrenia relata um pequeno aumento na atenção entre não fumantes, e diminuição da atenção entre fumantes em abstinência de nicotina, e não efeitos no aprendizado e memória, linguagem, ou habilidades visuoespaciais/constitucionais.

Para Barnes *et al.* (2006) o tabagismo não está associado com os sintomas positivos, negativos, cognitivos e do humor na esquizofrenia. Para os autores o tabagismo está associado com níveis de acatisia induzidos por antipsicóticos. Constatou também que, o duplo diagnóstico entre esquizofrenia e tabagismo é comum, e como já citado pacientes esquizofrênicos morrem prematuramente, especialmente por doenças causadas/agravadas pela nicotina.

Taxas de tabagismo entre indivíduos diagnosticados com esquizofrenia têm sido estimada em $\geq 80\%$. A variedade de hipóteses estudadas informa que essas taxas altas se devem por se tratar de um grupo que está vulnerável (Prochaska, *et al.*, 2008).

De acordo com as autoras, a indústria do tabaco monitora a literatura científica, e consolida pesquisas internas e externas da “hipótese da automedicação”, que faz com que os pacientes com esquizofrenia busquem cigarros para controlar seus sintomas psiquiátricos.

As indústrias de tabaco contribuíram de forma significativa para a disseminação da “crença” do efeito da automedicação do tabagismo entre os esquizofrênicos e para a alta

prevalência desse consumo nos dias atuais, assim como a cultura do tabagismo nas instituições psiquiátricas. (PROCHASKA; HALL; BERO, 2008).

9. CONCLUSÃO

A cessação do tabagismo ente esquizofrênicos deveria ser tido com prioridade no tratamento, levando em consideração que todos os esquizofrênicos precisam contar com abordagens terapêuticas integrando farmacoterapia e terapia cognitivo comportamental, para que se possa ter êxito no tratamento, diminuir as complicações, e graves doenças que os acometem por essa dependência, e estilo de vida desestruturado. Esquizofrênicos são pacientes vulneráveis às dependências, por estarem marginalizados, ou em instituições que cedem cigarros para ajudar no combate aos efeitos colaterais das medicações antipsicóticas. A literatura sobre esse tema é rica, deve ser explorada e multiplicada para chegar às instituições que lidam com esse público, e sejam adotadas medidas de redução e extinção do tabagismo em ambientes que tratam pacientes psiquiátricos. Existem barreiras para chegar a esse resultado, porém deve ser abordada buscando resultados de longo prazo, pois o tabagismo está nas entranhas da psiquiatria, desde os primórdios foi induzido por uma cultura de reduzir efeitos colaterais de medicações. Em um estudo foi citado inclusive que hospitais norte americanos estabeleciam metas de cerca de cinco milhões de cigarros que deveriam ser arrecadados por semana. É algo que parece difícil de entender, porém devem ser considerados, isolamento social, marginalização, falta de apoio familiar, falta de relacionamentos afetivos e de amizade. É perceptível que, o próprio contexto de tratamento leva o esquizofrênico a aderir ao tabagismo para não se sentir excluído também dentro dessa cultura que está envolvida nas instituições, e os problemas que esse comportamento gera.

10. CONSIDERAÇÕES

Podemos dizer que, o tabagismo causa doenças, incapacita os dependentes à longo prazo, e traz inúmeros malefícios para a saúde, em contrapartida existem os esquizofrênicos que buscam alívio para os efeitos colaterais das medicações, e diminuir os sintomas da própria doença, no cigarro. As instituições de tratamento autorizam o consumo de cigarros, o que também pode motivar os pacientes a iniciar o uso. Mesmo quando estão fora de um serviço de tratamento, esses pacientes buscam o cigarro para preencher seu tempo, e tentar esquecer os problemas e isolamento causado pela doença. São necessárias estratégias multidisciplinares para esses pacientes, combinando

intervenções, citadas em vários estudos, para diminuir as taxas de mortalidade e morbidade. Devem ser explorados e fortalecidos fatores que possam diminuir o comportamento de busca pela substância. Essa relação foi “impregnada” na cultura psiquiátrica durante décadas, necessita de intervenções de longo prazo.

11. REFERÊNCIAS

AGUILAR, M. C.; GURPEGUI, M.; DIAZ, F.J.; DE LEON, J.; Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions. *The British Journal of Psychiatry*. 186: 215 – 221, 2005.

APA. **Diagnostic and Statistical Manual os Mental Disorders**. DSM-5. 5th.ed. Washington: American Psychiatric Association. 2013. Disponível em [HTTP://www.dsm5.org](http://www.dsm5.org).

_____. **Referência rápida aos critérios diagnósticos do DSM-IV-TR**. *American Psychiatric Association*. Maria Cristina Gularte, 4.ed.rev. – Porto Alegre: Artmed, 2003.

AHNALLEN, C. G.; LIVERANT, G. I.; GREGOR, K. L.; KAMHOLZ, B. W.; LEVITT, J. J.; GULLIVER, S. B.; PIZZAGALLI, D. A.; KONERU, V. K.; KAPLAN, G. B. The relationship between reward-based learning and nicotine dependence in smokers with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 30: 196 (1): 9 – 14, 2012.

AUBIN, H.J.; ROLLEMA, H.; SVERSON T.H.; WINTERER, G. Smoking, quitting, and psychiatry disease: a review. *Neurosci. Biohehav.Rev.*2012; 36 (1): 271-84.

BARNES, M.; LAWFORD, B. R.; BURTON, S. C.; HESLOP, K. R.; NOBLE, E. P.; HAUSDORF, K.; YOUNG, R. Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Aust N Z J Psychiatry*. 40:575 - 580, 2006.

BOTTERI E.; IODICE S.; BAGNARDI V.; RAIMONDI S.; LOWENFELS A. B.; MAISONNEUVE, P. Smoking and colorectal câncer: a meta-analysis. *Jama* 300:2765 - 2778, 2008.

BRISSOS, S.; MOLODYNKY, A.; DIAS, V.V.; FIGUEIRA M.L. The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia. *Ann. Gen. Psychiatry*. 2011; 10:18.

BUSHE, C. J.; TAYLOR, M.; HAUKKA, J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *Journal of Psychopharmacology*. 24 (11) Supl. 4. 17 – 25, 2010.

CALHEIROS, P. R. V.; OLIVEIRA, M. S.; ANDRETTA, I. Comorbidades psiquiátricas no tabagismo. *Aletheia*, n.23, 65-74 jan/jun, 2006.

CAPONNETTO, P.; AUDITORE, R.; RUSSO, C.; CAPPELLO, G. C.; POLOSA R. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenics smokers: A prospective 12-months pilot study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 10: 446-461.2013.

CHAVES, L.; SHIRAKAWA, I. Nicotine use in patients with schizophrenia evaluated by the Fagerstrom Tolerance Questionnaire: a descriptive analysis from a Brazilian sample. *Rev Bras Psiquitr*. 30 (4): 350 - 352, 2008.

CID-10. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. OMS. Porto Alegre: ArtMed, 1993.

DE LA SERNA, E.; BAEZA, I.; BARGALLÓ, N.; GARCÍA, C.; LAFUENTE, A.; TORRA, M.; BERNARDO, M. Past, present and future of the clinic schizophrenia research group. (32-37). IN: ARANGO, C.; LOBO, A. *The European Journal of Psychiatry*. Ed. Vol. 23, Supl., 2009.

DE LEON J.; DIAZ F. J. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia research*. 76: 135 - 157, 2005.

FERCHIOU, A.; SZOKE, A.; LAGUERRE, A.; MÉARY, A.; LEBOYER, M.; SCHURHOFF, F. Exploring the relationships between tobacco smoking and schizophrenia in first-degree relatives. *Psychiatry Res*. 200 (2-3): 674 - 678, 2012.

GANDINI, S.; BOTTERI, E.; IODICE, S. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 122: 155 - 164, 2008.

GARCIA-PORTILLA, M. P.; GARCIA-ALVAREZ, L.; SAIZ, P.A.; MESA-DIAZ, E.; GALVAN, G.; SARRAMEA, F.; GARCIA-BLANCO, J.; ELIZAGARETE, E.; BOBES, J. Effectiveness of a Multi-component Smoking Cessation Support Programme (McSCSP) for patients with severe mental disorders: study design. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 11, 373-389. 2014.

HITSMAN, B.; MOSS, T. G.; MONTOYA, I. D.; GEORGE, T. P. Treatment of tobacco dependence in mental health and addictive disorders. *Can J. Psychiatry*. 54 (6): 368 - 378, 2009.

HODGSON R.; WILDGUST H. J.; BUSHE C. J. Cancer and schizophrenia: is there a paradox? *Journal of psychopharmacology*. 24 (11) supl. 4. 51 - 60, 2010.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). **A situação do tabagismo no Brasil**: Dados dos inquéritos do Sistema Internacional de Vigilância da Organização Mundial da Saúde, realizados no Brasil, entre 2002 e 2009. Rio de Janeiro (RJ). 2011. Disponível em <[HTTP://inca.gov.br/situacao/arquivos/causalidade_tabagismo.pdf](http://inca.gov.br/situacao/arquivos/causalidade_tabagismo.pdf)>

_____. **O câncer e seus fatores de risco**. O que a educação pode evitar? 2ª Ed. Revisada e atualizada- Rio de Janeiro. INCA. 2013. Disponível em <[HTTP://bvms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer](http://bvms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer)>.

KALMAN, D.; MORRISSETTE, S.B.; GEORGE, T.P.; Co-morbidity of smoking with psychiatric and substance use disorders. *American Journal on Addictions*. 2005; 14:106-123.

KELLY, D. L.; BOGGS, D. L.; CONLEY, R. R. Reaching for wellness in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 30: 453 - 479, 2007.

KELLY, D. L.; McMAHON, R. P.; WEHRING, H. J.; LIU F.; MACKOWICK K. M.; BOGGS D. L.; WARREN K. R.; FELDMAN, S.; SHIM, J. C.; LOVE, R. C.; DIXON, L. Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 37(4): 832 - 838, 2009.

KELLY, D.L.; RALLY, H.G.; LO,S.; WRIGHT, K.; LIU, F.; McMAHON, R.P. Perception of smoking risks and motivation to quit among nontreatment-seeking smokers with and without schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 2012; 38 (3): 543-51.

KILBOURNE, A. M.; MORDEN, N. E.; AUSTIN, K.; ILGEN, M.; McCARTHY, J. F.; DALACK, G.; BLOW, F. C. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 31: 555 - 563, 2009.

LUBMAN D. I.; KING J. A.; CASTLE D. J. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. *International review of psychiatry*. 22 (2): 191 - 201, 2010.

MACKOWICK K. M.; LYNCH M. J.; WEINBERG A. H. GEORGE T. P. Treatment of tobacco dependence in people with mental health and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 14 (5):

478 - 485, 2012.

MALBERGIER, A.; OLIVEIRA, H. P. J. Dependência de tabaco e comorbidade psiquiátrica. *Rev. Psiq. Clin.* 32 (5): 276 - 282, 2005.

MANGRUM, L.F.; SPENCE, R.J.; LOPEZ, M. Integrated versus parallel treatment of co-occurring psychiatric and substance use disorders. *J. Subst. Abus. Treat.* 2006; 30 (1): 79-84.

MARKOU, A. Neurobiology of nicotine dependence. *Phil. Trans. Rev. Soc. Biol. Sciences.* 363, 3159–3168, 2008.

MESZAROS, Z. S.; DIMMOCK, J. A.; SNYDER, P. R.; MALAK, A. Y.; LEONTIEVA, L.; CANFIELD, K.; BATKI, S. L. Predictors of smoking severity in patients with schizophrenia and alcohol use disorders. *Am J. Addict.* 20 (5): 462-467, 2011.

MOSS, T. G.; SACCO, K. A.; ALLEN, T. M.; WEINBERGER, A. H.; VESSICCHIO, J. C. GEORGE, T. P. Prefrontal cognitive dysfunction is associated with tobacco dependence treatment failure in smokers with schizophrenia. *Drug Alcohol Depend.* 1, 104 (1-2): 94 – 99. 2009.

OLIVEIRA, M. R.; FUREGATO, F. A. R. Esquizofrenia y dependencia del tabaco: uma revisão integradora. *Revista eletrônica trimestral de Enfermeria.* Enero 2012.

OLIVEIRA, R.M.; SIQUEIRA, A.C.J.; SANTOS, J.L.F.; FUREGATO, A.R.F. Dependência nicotínica nos transtornos mentais, relação com indicadores clínicos e sentido para o usuário. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* Jul-ago. 2014; 22 (4): 685-92. www.eerp.usp.br/rlae

_____. Sociodemographic and clinical associations between nicotine dependence and mental illness. *Br. J. Med. Res.* 2014; 4 (1): 125-38.

OMS. **Relatório sobre a epidemia global de tabagismo.** Pacote MPOWE. 2008.

PONIZOVSKY, A. M.; WEIZMAN, A.; GRINSHPOON, A. Schizophrenia spectrum disorders and risk for câncer morbidity and mortality. Mental health services. Ministry of health. Jerusalém. Israel. In: RITSNER M. S. (ed). **Handbook of schizophrenia spectrum disorders.** Vol.II. Phenotypic and endophenotypic presentations. Springer Dordrecht Heidelber. London. N.Y., 2011.

PROCHASKA, J. J.; HALL, S. M.; BERO, L. A. Tobacco use among individuals with schizophrenia: what role has the tobacco industry played?. *Schizophrenia bulletin* vol. 34. N.3 pp.555 - 567, 2008.

ROICK, C.; FRITZ-WIEACKERS, A.; MATSCHINGER, H.; HEIDER, D.; SCHINDLER, J.; RIEDEL-HELLER, S. ANGERMEYER, M. Health habits of patients with schizophrenia. *Soc. Psychiatr. Epidemiol.* 2007; 42: 268-271.

SAHA, S.; CHANT D.; McGRATH, J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64: 1123 – 1131, 2007.

SHAMSI, S.; LAU, A.; LENCZ, T.; BURDICK, K.E.; DEROSSE, P.; BRENNER, R. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2011; 126: 257-64.

SMITH, M.J.; BARCH, D.M.; WOLF, T.J.; MAMAH, D. CSERNANSKY, J.G. Elevated rates of substance use disorders in non psychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2008. Dec; 106 (23):297-299.

STRAND, J. E.; NYBACK, H. Tobacco use in schizophrenia: a study of cotinine concentrations in the saliva of patients and controls. *Eur Psychiatry.* (20): 50 – 54, 2005.

THORNTON, L.K.; BAKER, A.L.; LEWIN, T.J.; KAY-LAMBKIN, F.J. KAVANAGH, D.; RICHMOND, R. Reasons for substance use among people with mental disorders. *Addict Behav.* 2012; 37 (4): 427-34.

TIDEY, J. W.; ROHSENOW, D. J.; KAPLAN, G. B., SWIFT, R. M.; AHNALLEN, C.G. Separate and combined effects of very low nicotine cigarettes and nicotine replacement in smokers with schizophrenia and controls. *Nicotine and Tobacco Research.* Vol.15, n.1. 121-129. 2013.

TSOI, D. T. Y.; PORWAL; WEBSTER, A. C. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 196, 346 – 353. 2010.

U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General.* Atlanta, GA: U.S. Department of **SAMSHA**. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Center for Substance Abuse Treatment. Substance Abuse. 2004. Disponível em <[HTTP://www.samsa.gov](http://www.samsa.gov)>

WEHRING, H.J.; LUI, F.; McMAHON R.P.; MACKOWICK, K.M.; LOVE, R.C.; DIXON L. Clinical characteristics of heavy and non-heavy smokers with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2012; 138 (2-3): 285-9.

WEINBERGER, A. H.; HITSMAN B.; PAPANDONATOS, G.D.; SACCO, K.A.; VESSICCHIO, J.C.; GEORGE, T.P. Predictors of abstinence and changes in psychiatric symptoms in a pooled sample of smokers with schizophrenia receiving combination pharmacotherapy and behavioral therapy for smoking cessation. *J. Clin. Psicopharmacol.* 2009. Dec; 29 (6): 601-603.

WEINBERGER, A. H.; SACCO, K. A.; CREEDEN, C. L.; VESSICCHIO, J. C.; JATLOW, P. I.; GEORGE, T. P. Effects os acute abstinence, reinstatement, and mecamylamine on biochemical and behavioral measures of cigarrete smoking in schizophrenia. *Schizophr Res.* 91 (1-3): 217 - 225, 2007.

WEINER, E.; BUCHHOULTZ, A.; COFFAY, A.; LIU, F.; McMAHON, R. P.; BUCHANAN, R. W.; KELLY, R. W. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: a Double blind randomized pilot study. *Schizophr Res.* 129 (1): 94 – 95. 2011.

WIJESUNDERA, H.; HANWELLA, R.; SILVA, V.A. Antipsycotic medication and tobacco use among outpatients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Annals of General Psychiatry.* 13:7.2014.

WILDGUST, H. J.; BEARY, M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *Journal of Psychopharmacology* 24 (11) Supl 4. 37- 50, 2010.

WILDGUST, H. J.; HODGSON, R.; BEARY, M. The paradox of premature mortality in schizophrenia: new research questions. *Journal of Psychopharmacology* 24 (11) Supl 4. 9 – 15, 2010.

WINTERER, G. Why do patients wjth schizophrenia smoke? *Current Opinion in Psychiatry.* 23: 112-9. 2010.

WHO. **Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks.** Geneva: WHO, 2009.

_____. Schizophrenia. 2013. Disponível em [HTTP://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/)

____. **Policy Recommendations on Smoking Cessation and Treatment of Tobacco Dependence.** WHO, 2003.

YOUSEFI, M. K.; FOLSOM, T. D.; FATEMI, S. H. A review of varenicline's efficacy and tolerability in smoking cessation studies in subjects with schizophrenia. ***J Addict Res Ther.***; S4 (001) 2012.