

## Abordagem Terapêutica Para Cessação do Tabagismo em Esquizofrênicos: Uma Revisão de Literatura

*Therapeutic Approach to Cessation of Smoking in Schizophrenics: A Literature Review*

Eduarda Vidal Rollemberg<sup>1</sup>, Tayane Oliveira Pires<sup>1</sup>, Marianna Miotto Cintra<sup>1</sup>, Matheus Castilho Correa<sup>1</sup>, Leandro Lúcio Aguiar<sup>1</sup>, Daniele Oliveira Ferreira da Silva<sup>2</sup>

### Resumo

A prevalência de tabagismo é maior em esquizofrênicos do que na população em geral, variando entre 58% até 90% destes doentes. Ao contrário, a expectativa de vida em portadores de doenças mentais é menor, sendo que, quando esses indivíduos são tabagistas, há uma diminuição ainda maior, em torno de 25 a 30 anos. Os pacientes com doença mental e tabagistas também apresentam redução da qualidade de vida, uma maior predisposição ao suicídio e um risco maior de doenças cardiovasculares e metabólicas. Devido à uma motivação menor, a dificuldade em lidar com situações estressantes e ao fato das campanhas de saúde pública com o intuito de parar com o fumo não atingirem essa população, os esquizofrênicos apresentam uma maior dificuldade em cessar o tabagismo. Com isso, pensa-se que um maior sucesso da abordagem terapêutica pode ser alcançado ao se associar o tratamento medicamentoso ao suporte comportamental. Para a abordagem farmacológica, os medicamentos de primeira linha são Bupropiona, Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) e Vareniclina. Estes pacientes possuem também maior expressão de receptores de nicotina, redução dos sintomas negativos e outras particularidades. Assim, é interessante criar um protocolo focado em fumantes esquizofrênicos para contemplar melhor as suas necessidades e, conseqüentemente se obter um tratamento mais eficiente com menor índice de recaídas.

**Palavras-chaves:** Esquizofrenia, tabagismo, terapêutica.

### Abstract

The prevalence of smoking is higher in schizophrenics than in the general population ranging from 58% to 90% of these patients. Otherwise, a reduction in life expectancy in people with mental illness is smaller. However, when these individuals are smokers there is a greater decrease around 25 to 30 years. These patients with mental illness who are smokers also present reduction in quality of life, a greater predisposition to suicide, and a greater risk of cardiovascular diseases and metabolic diseases.

359

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médica Psiquiatra, Mestre em Psiquiatria (FMUP- Portugal) e Docente da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: [dudarollemberg@gmail.com](mailto:dudarollemberg@gmail.com)

Due to less motivation, difficulty in dealing with stressful situations, and public health campaigns to stop smoking do not reach this population; schizophrenics have a greater difficulty in stopping to smoke. With that, it is thought that a greater success of the therapeutic approach in this population can be reached by associating drug treatment and behavioral support. For the pharmacological approach, the first line drugs are Bupropion, Nicotine Replacement Therapy (NRT) and Varenicline. Additionally, these patients have greater expression of nicotine receptors, reduction of negative symptoms and other peculiarities. Thus, it is interesting to create a protocol focused on schizophrenic smokers to better reflect the needs of these patients, consequently, to have a more effective treatment with a lower rate of relapse.

**Keywords:** Schizophrenia, smoking, therapeutics.

## Introdução

Os efeitos do fumo na saúde são conhecidos desde 1950. Desde então, há estudos e evidências mostrando o efeito prejudicial grave ocasionado por este hábito. A nicotina é a responsável pela dependência, que responde a meio milhão de mortes prematuras a cada ano nos EUA.<sup>1</sup> A prevalência de tabagistas é maior em esquizofrênicos do que em indivíduos não esquizofrênicos,<sup>1-12</sup> variando de 58% até 90% destes doentes.<sup>13</sup> Eles também consomem maior quantidade de cigarros por dia, cerca de três vezes mais que os demais, e por apresentarem maior expressão de receptores nicotínicos, extraem mais nicotina que a população em geral.<sup>4,8,14-15</sup> Além disso, possuem mais dificuldades em cessar o tabagismo quando comparados às pessoas hípidas.<sup>1,6-7,9,13,16-17</sup> O apoio inadequado para deixar de fumar e a falta de interesse em outras

atividades de reforço podem reduzir a motivação do paciente fumante.<sup>17</sup>

Aproximadamente 64% a 79% dos esquizofrênicos fumam tabaco regularmente.<sup>14</sup> Acredita-se que isso seja uma consequência dos efeitos da nicotina nestes pacientes, tendo em vista que ela diminui os sintomas negativos e os efeitos adversos extrapiramidais causados pelos antipsicóticos.<sup>2,6-8,13,18</sup> No entanto, é interessante ressaltar que mais de 60% dos esquizofrênicos fumam o primeiro cigarro antes do primeiro sintoma da doença e do tratamento com antipsicóticos.<sup>6,18</sup> A nicotina também pode estar relacionada ao aumento da liberação de dopamina no córtex pré-frontal e no núcleo Accumbens.<sup>2,6-7,13,17</sup> Ela também diminui as deficiências cognitivas, da memória de trabalho e da atenção nos esquizofrênicos. Como consequência, estes pacientes têm maior tendência à automedicação.<sup>6,13,18</sup> Estes benefícios cognitivos podem contribuir para

taxas elevadas do consumo do cigarro e persistência do tabagismo na esquizofrenia.<sup>9-10,19</sup>

Além das alterações físicas e neurológicas provocadas pela nicotina, observou-se que nos pacientes internados em clínicas psiquiátricas, a prevalência do tabagismo também é muito alta contrariando o que se acreditava, pois nesses locais, eles possuem apoio profissional. Os profissionais de saúde destes centros optam na maioria dos casos por manter o tabaco para os pacientes como modo de barganha com o objetivo destes aderirem ao tratamento. Portanto, nota-se que as equipes tendem a acreditar no cigarro como um facilitador da interação social e redutor dos episódios de agressividade entre os pacientes, o que consequentemente leva os profissionais a não incentivarem a interrupção do fumo.<sup>7-8</sup>

Os pacientes esquizofrênicos possuem de 2,5 a 03 vezes mais chance de morrer do que as pessoas não portadoras desta doença. As principais causas de mortalidade desta população são as doenças cardiovasculares (29%), câncer, com destaque para os tumores de pulmão (19%) e também outras doenças pulmonares (17%).<sup>5,20</sup>

Pesquisas realizadas nos Estados Unidos mostram redução da expectativa de vida em 25 a 30 anos em pessoas com doença psiquiátrica e usuárias do tabaco.<sup>1,3,5-6,14</sup> Os pacientes com doença mental tabagistas apresentam redução da qualidade de vida e

maior predisposição ao suicídio. Também possuem um risco maior de doença cardiovascular e diabetes mellitus.<sup>5-6,21-22</sup> Os gastos com doenças causadas pelo tabagismo correspondem de 6% a 14% dos custos pessoais de saúde no mundo.<sup>22</sup> Os esquizofrênicos gastam em média 27,4% do salário mínimo dos Estados Unidos comprando cigarros de acordo com uma pesquisa deste país. Os gastos decorrentes do vício adicionam-se aos já empregados no tratamento da doença mental, onerando ainda mais o sistema de saúde público.<sup>1,18</sup> Além disso, a carga médica e econômica do tabagismo sobre pessoas com doença mental é tão grande que o desenvolvimento de tratamentos farmacológicos seguros e eficazes para este grupo de fumantes é de extrema importância para a saúde pública.<sup>16</sup>

Alguns testes são feitos na tentativa de verificar o grau de dependência, incluindo o Teste de Fagerstron para dependência de nicotina (FTND), que é uma ferramenta internacional para medir o grau de dependência. A gravidade de dependência varia de 0 a 10, no qual quem pontua de 0-2 é classificado com nenhuma ou muito baixa dependência; 3-4 baixa dependência; 5 dependência média e acima de 6 muita dependência.<sup>5</sup>

O Modelo Transteórico (TTM), que analisa a vontade a qual uma pessoa possui de mudar um comportamento relacionado à sua

saúde, contempla os três estágios apresentados por um indivíduo durante esse processo: a pré-contemplação, contemplação e preparação para deixar o vício. No primeiro, o dependente não possui nenhuma intenção de parar de fumar. No segundo, ele deseja cessar o tabagismo nos próximos seis meses e no último, ele considera que isso acontecerá nos próximos 30 dias. Existem várias críticas sobre este modelo, no entanto as pesquisas mostram que viciados com menor intenção de parar de fumar possuem uma taxa de sucesso inferior.<sup>2</sup> É descrito que poucos esquizofrênicos desejam parar de fumar, com isso, deve-se investir em estratégias para orientar esses pacientes e incentivá-los a almejar esse resultado.<sup>3,8,10</sup>

Há uma necessidade de se criar um protocolo focado em fumantes esquizofrênicos,<sup>7,10,13,20</sup> a fim de contemplar melhor as necessidades desses pacientes e assim conseguir um tratamento mais eficiente, uma vez que os benefícios para a saúde da interrupção do tabagismo são imediatamente observáveis e de longo prazo.<sup>10</sup> Deste modo, é preciso ter uma equipe capacitada para fornecer, não somente o tratamento farmacoterápico necessário, mas também a intervenção psicológica que terá papel determinante no sucesso dos resultados alcançados.<sup>10,16</sup> Portanto, o tratamento para o tabagismo é uma intervenção muito importante, tanto para aumentar a expectativa de vida dos pacientes esquizofrênicos, quanto

para a redução dos custos na saúde pública.<sup>7,13,18,20</sup>

Diante disso, este estudo visa analisar as literaturas atuais e pesquisas relevantes sobre as abordagens terapêuticas mais eficientes utilizadas na cessação do tabagismo em pacientes com esquizofrenia que possam ser incorporadas à prática clínica para orientar e atualizar os profissionais da saúde.

### **Materiais e Métodos**

A revisão de artigo realizada adotou como critério inicial uma busca nas bases de dados Scielo, Lilacs, PubMed, Medline, realizadas em julho de 2016. Foram utilizados como descritores as palavras-chave: *schizophrenia, smoking cessation, therapy, disease, tobacco*. A escolha dessas bases de dados foi feita tendo-se em vista que são muito conhecidas e amplamente utilizadas por profissionais da área da saúde.

Foram avaliados artigos disponíveis, nos últimos 10 anos (2006-2016) nas línguas inglesa e portuguesa. Assim, foram selecionados aqueles que revelaram maior impacto na literatura científica e também aqueles que trouxeram uma abordagem mais inusitada demonstrando pioneirismo no assunto.

As únicas bases de dados em que se encontrou artigos de acordo com os filtros adotados foram a Medline com 50 artigos em inglês e a Lilacs com um artigo em português.

Realizou-se, então, uma leitura cuidadosa dos artigos previamente selecionados em que se excluiu CAPONETTO, et.al.; RADOVAN, et.al.; BRUNETTE, et.al. pois articulavam sobre abordagem terapêuticas que não são aplicáveis a realidade da saúde brasileira.<sup>23-26</sup> FILIA, et.al. abordava a diferença de g nero na abordagem da cessa o do tabagismo e este não   o foco desta revisão bibliográfica.<sup>27</sup> MESZAROS, et.al. utilizou uma amostra muito pequena e fala também sobre alcoolismo o que este artigo não discutir .<sup>28</sup> DONNY, E.C et.al. fizeram um estudo com animais,<sup>29</sup> porém não uma rela o específica com a esquizofrenia em si. MACKOWICK, K.M. et.al. falaram de todas as doenças mentais, mas não mostraram um tratamento específico e efetivo.<sup>30</sup> CERIMELE, J.M. et.al.; SHIM, J.C. et.al. focaram nas a oes específicas de algumas drogas e não na interrup o do tabagismo.<sup>31</sup>

Deste modo, restaram 25 artigos, os quais propunham medidas efetivas na cessa o do tabagismo de pacientes esquizofrênicos que fossem aplicáveis   realidade brasileira e preferencialmente, que realizassem uma associa o dos métodos farmacológicos e não farmacológicos. Além disso, foi levada em considera o a metodologia aplicada, resultados adquiridos e possibilidade de compara o entre os estudos.

## Resultados

Há poucos estudos relacionados   interrup o de tabagismo em pacientes esquizofrênicos. As pesquisas se relacionam ao uso de terapia de reposi o de nicotina, bupropiona e vareniclina.<sup>1,12</sup> O tratamento não farmacológico com interven o psicológica costuma ser deixado de lado nesses pacientes, mesmo sendo este também considerado como primeira linha de tratamento.<sup>10</sup> A disfun o cognitiva pré-frontal está associada   falha no tratamento da dependência do tabaco em fumantes com esquizofrenia<sup>19</sup> e, por serem mais sensíveis aos efeitos da abstinência de fumo, apresentam baixas taxas de abandono do vício.<sup>17</sup>

A terapia de reposi o de nicotina pode ser usada como primeira linha para o tratamento de tabagistas. Atualmente, existem sete tipos disponíveis: goma de mascar, comprimidos sublinguais, pastilha, adesivo, inalador, spray nasal e bucal. Todas as vias de administra o permitem absor o através da mucosa oral ou nasal, o que evita efeitos adversos gastrointestinais severos.<sup>1,18</sup>

A Bupropiona apresenta tolerância e eficácia semelhante   terapia de reposi o de nicotina (TRN).<sup>1</sup> O tratamento com este medicamento deve ser iniciado sete dias antes do dia em que o paciente parou de fumar e as doses devem ser aumentadas gradualmente.<sup>5,18</sup> A bupropiona se mostrou segura e eficaz no tratamento, já que não agrava a doença

psicótica, sendo considerada a droga de primeira escolha para esses pacientes.

No caso da abordagem terapêutica de suporte comportamental e tratamento medicamentoso com duração de três meses com dose padrão de bupropiona associada ou não à TRN e vareniclina, observou-se uma taxa de abstinência superior ao tratamento com placebo e suporte comportamental.<sup>1,14</sup>

Os efeitos adversos da bupropiona são insônia, inquietação, xerostomia, dentre outros.<sup>5,18,32</sup> Pesquisas que compararam o uso de placebo e bupropiona sobre os sintomas depressivos ou esquizofrênicos não observaram diferenças significativas entre os grupos.<sup>1,5,14-15,32</sup> É importante apontar que os efeitos a curto prazo são mais evidentes em pacientes em terapia convencional do que nos demais.<sup>32</sup>

A vareniclina é um agonista do receptor de acetilcolina nicotínico que contribui para melhorar as deficiências de cognição em esquizofrênicos. Este medicamento também possui um perfil de tratamento único associado a biomarcadores da esquizofrenia.<sup>1,18</sup> Ela diminui os efeitos da nicotina e alivia os sintomas de abstinência e ansiedade.<sup>12</sup> Os efeitos adversos da vareniclina são cefaleia e náuseas.<sup>4</sup> Deve-se ficar atento à sua associação com os sintomas psiquiátricos de pacientes esquizofrênicos.<sup>5</sup>

Uma pesquisa realizada em centros de tratamento para saúde mental em

*Massachusetts* comparou o tratamento padrão para cessação do tabagismo em esquizofrênicos com a abordagem medicamentosa de manutenção. Primeiro, os pacientes recebiam doses de Vareniclina por 12 semanas e aqueles que apresentavam abstinência prolongada, isto é, no mínimo 14 dias sem tabagismo, poderiam realizar a segunda etapa do estudo. Nesta, durante 40 semanas, todos os pacientes participaram da terapia cognitiva comportamental e foram divididos em dois grupos: um que recebe o placebo e outro o tratamento de manutenção com Vareniclina. Os esquizofrênicos que fizeram tratamento com vareniclina tiveram a maior persistência de abstinência, considerado como o não uso do tabaco por no mínimo 14 dias. A recaída mais rápida ocorre nos pacientes que estão em tratamento farmacológico com placebo associado à terapia cognitivo-comportamental, em média 35 dias.<sup>4</sup>

Este estudo concluiu que os esquizofrênicos com sucesso na abordagem terapêutica por 12 semanas com vareniclina que em seguida realizaram a abordagem farmacológica associada ao suporte comportamental apresentaram taxas prolongadas de abstinência do tabaco em comparação com os pacientes em terapia cognitivo-comportamental isoladamente. Com isso, demonstrou-se que o tratamento de manutenção pode contribuir para diminuir a quantidade de dependentes químicos do tabaco

e, como consequência, reduzir também a mortalidade associada ao tabagismo.<sup>4</sup> Não está claro qual o tempo necessário para fazer o tratamento de manutenção. Curiosamente, antipsicóticos de segunda geração podem facilitar a reduzir e cessar o tabagismo, quando combinados aos tratamentos de tabaco padrão.<sup>12</sup>

Os fatores sociais influenciam os dependentes químicos a aderir ou não ao tratamento. Os fumantes que possuem parceiros com o mesmo vício apresentam também menor desejo de parar de fumar. A percepção de que um familiar, amigo ou cônjuge realize ou possa realizar tratamento medicamentoso com o objetivo de cessar o tabagismo incentiva o esquizofrênico a aderir à terapêutica. É interessante propor uma terapia em grupo para esses pacientes com doença mental, pois o suporte social de outras pessoas com a mesma dependência aumenta a taxa de sucesso da terapêutica.<sup>3,8</sup>

A atividade física associada a outras terapias mostra-se eficaz na interrupção deste vício.<sup>5</sup> As terapias psicossociais em pacientes esquizofrênicos acarretaram em bom prognóstico, atingido 42% de taxas de abstinência.<sup>1,5,8</sup> Acredita-se que um maior sucesso da abordagem terapêutica em esquizofrênicos possa ser alcançado ao se associar o tratamento medicamentoso ao suporte comportamental, porém aumentando a sua duração e a intensidade.<sup>3,4,5,10,14</sup>

Essa associação foi desenvolvida para tratar os sintomas de abstinência e para ajudar o paciente a desenvolver um novo comportamento livre do vício.<sup>18</sup> Os sintomas da abstinência são irritabilidade, aumento da fome, frustração, dificuldade de concentração, insônia, dentre outros.<sup>1,8,18</sup>

Os medicamentos de primeira linha, portanto, são Bupropiona, Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) e Vareniclina. Sabe-se que a Bupropiona e a TRN são mais efetivas quando comparadas ao placebo e que a associação de TRN com Vareniclina possui taxas maiores de sucesso.<sup>14</sup> Com isso, para esquizofrênicos, tanto a Bupropiona, quanto a Vareniclina são efetivas e não estão relacionadas a efeitos adversos neuropsiquiátricos.<sup>14,32</sup>

O tratamento farmacológico e a abstinência não causam alterações nos sintomas extrapiramidais<sup>8</sup>. No entanto, algumas pesquisas mostraram que o tabaco aumenta o clearance hepático dos antipsicóticos, especialmente os que são metabolizados pelo citocromo P450. Dessa forma, é importante acompanhar essa alteração nos pacientes em tratamento para cessação do tabagismo a fim de se realizar o ajuste do esquema terapêutico quando necessário.<sup>14,18</sup> Prestadores de cuidados de saúde médica e mental devem encorajar os pacientes com transtorno psicótico a parar de fumar e trabalhar para fornecer um tratamento

seguro e eficaz para a interrupção do tabagismo, incluindo a bupropiona.<sup>16</sup>

Se os pacientes optam por parar de fumar na comunidade ou são forçados em um ambiente hospitalar, há riscos associados à cessação do tabagismo em pacientes estabilizados com clozapina e olanzapina devido às suas toxicidades. Os tabagistas necessitam de doses mais elevadas desses medicamentos para alcançarem o efeito terapêutico, quando reduzem o fumo como resultado do aumento das concentrações séricas há a maior incidência de efeitos adversos. Deve-se considerar o ajuste da dosagem pelo médico psiquiatra através de uma comunicação clara do potencial problema relacionado às medicações.<sup>11</sup>

### Conclusão

O tabagismo é o fator modificável que mais desafia e exige atenção dos profissionais de saúde em relação aos pacientes esquizofrênicos.<sup>5</sup> Esquizofrênicos possuem dois fatores que dificultam a cessação do tabagismo: menos motivação e não conseguir lidar com situações estressantes.<sup>2,5,8</sup> Associado a estes dois fatores, a nicotina alivia sintomas negativos da doença e as pessoas com esquizofrenia possuem maior quantidade de receptores nicotínicos,<sup>4,8,14-15</sup> por isso, as taxas de tabagismo neste grupo permanecem elevadas.<sup>8</sup> Observa-se ainda que as campanhas de saúde pública utilizadas para barrar o

consumo não são efetivas para este grupo.<sup>5,8</sup> A associação de todos esses aspectos tem como consequência maior dependência e maior dificuldade em alcançar o sucesso nas tentativas de se abandonar o fumo. Entretanto, o desejo de parar de fumar é um fator importante para que esses pacientes obtenham o resultado almejado.<sup>2,8,18</sup>

Desse modo, tendo em vista os efeitos maléficos do cigarro para a saúde, são realizados alguns tratamentos com o intuito de auxiliar esses pacientes a deixarem o fumo. As medicações de primeira linha e com maiores resultados são: Bupropiona, Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) e Vareniclina. Somado a isso, é fundamental que se ofereça um suporte psicológico, sejam terapias individuais ou coletivas, a fim de propiciar uma melhor adesão ao tratamento, e reduzir as taxas de abandono ao tratamento ou recaídas.

O paciente deve ser incentivado a interromper o hábito de fumar, principalmente quando estiver estável e sem mudança recente de medicação. É importante discutir alternativas para o paciente lidar com situações de nervosismo e ansiedade.<sup>5</sup> O sucesso do tratamento exige maior dose da medicação por mais tempo, além de acompanhamento mais intenso de terapias em grupo e visitas domiciliares.<sup>1,10</sup> O acompanhamento clínico contínuo é importante, pois a cessação do tabagismo exacerba os sintomas psiquiátricos em pacientes com doenças mentais graves.<sup>16</sup>



Pacientes para os quais a hospitalização irá resultar na cessação do tabagismo forçado, é importante determinar, tanto a duração provável da admissão, quanto o interesse do paciente em manter a abstinência do tabagismo.<sup>11</sup> No entanto, os tratamentos citados anteriormente são os mesmos utilizados para pacientes com o desejo de abandonar o vício pelo cigarro, mas sem nenhuma outra doença. Isso demonstra uma necessidade imediata de se criar um protocolo para abordar especificamente pacientes esquizofrênicos. Por eles possuírem inúmeras singularidades, é que hoje não são adequadamente abordadas como o fato de o tabaco aumentar o clearance hepático dos antipsicóticos ou o fato de o tratamento farmacológico e a abstinência não causarem alterações nos sintomas extrapiramidais. O protocolo guiará os profissionais no tratamento desses pacientes, fazendo com que se obtenha maior adesão e menor índice de recaída desses pacientes.

### Referências

1. Aubin HJ, Rollema H, Svensson TH, Winttere G. Smoking, quitting, and psychiatric disease: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36(1): 271-84.
2. Chou KJ, Chen HK, Hung CH, Chen TT, Chen CM, Wu BJ. Readiness to quit as a predictor for outcomes of smoking-reduction programme with transdermal nicotine patch or bupropion in a sample of 308 patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2015; 265: 249-57.
3. Aschbrenner KA, Ferron JC, Mueser KT, Bartels SJ, Brunette MF. Social predictors of cessation treatment use among smokers with serious mental illness. *Addict Behav.* 2015 Feb; 41:169-74.
4. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, et al. Maintenance Treatment With Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014; 311(2):145-54.
5. Stubbs B, Vancampfort D, Bobes J, De Hert M, Mitchell AJ. How can we promote smoking cessation in people with schizophrenia in practice? A clinical overview. *Acta Psychiatr Scand.* 2015; 132(2):122-30.
6. Weinberger AH1, Sacco KA, Creedon CL, Vessicchio JC, Jatlow PI, George TP. Effects of Acute Abstinence, Reinstatement, and Mecamylamine on Biochemical and Behavioral Measures of Cigarette Smoking in Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007; 91(1-3):217-25.
7. Scherer EA, Scherer ZAP, Azevedo HA, Durão AMS. Opinião de pacientes psiquiátricos internados sobre o hábito de fumar. *Rev. eletrônica saúde mental alcool drog.* 2012; 8(1): 25-33.

8. Mann-Wrobel MC, Bennett ME, Weiner EE, Buchanan RW, Ball MP. Smoking history and motivation to quit in smokers with schizophrenia in a smoking cessation program. *Schizophr Res.* 2011 Mar;126(1-3):277-83.
9. Selby P, Voci SC, Zawertailo LA, George TP, Brands B. Individualized smoking cessation treatment in an outpatient setting: Predictors of outcome in a sample with psychiatric and addictions co-morbidity. *Addict Behav.* 2010; 35(9):811-7.
10. Williams JM, Steinberg ML, Zimmermann MH, Gandhi KK, Stipelman B, Budsock PD, et al. Comparison of two intensities of tobacco dependence counseling in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Subst Abuse Treat.* 2010; 38(4):384-93.
11. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(4):727-32.
12. Enriquez KL, George TP. Treatment of comorbid tobacco use in people with serious mental illness. *J Psychiatry Neurosci.* 2009; 34(3): E1-E2.
13. Chen HK, Lan TH, Wu BJ. A double-blind randomized clinical trial of different doses of transdermal nicotine patch for smoking reduction and cessation in long-term hospitalized schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013; 263(1):75-82.
14. Evins AE, Cather C, Laffer A. Treatment of Tobacco Use Disorders in Smokers with Serious Mental Illness: Toward Clinical Best Practices. *Harv Rev Psychiatry.* 2015; 23(2):90-8.
15. Shim JC, Jung DU, Jung SS, Seo YS, Cho DM, Lee JH, et al. Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37(3):660-668.
16. Weinberger AH, Hitsman H, Papandonatos GD, Sacco KA, Vessicchio JC, George TP. 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 Psychopharmacol.* 2009; 29(6): 601-603.
17. Tidey JW, Rohsenow DJ, Kaplan GB, Swift RM, Adolfo AB. Effects of smoking abstinence, smoking cues and nicotine replacement in smokers with schizophrenia and controls. *Nicotine Tob Res.* 2008 Jun; 10(6): 1047-1056.
18. Rütger T, Bobes J, De Hert M, Svensson TH, Mann K, Batra A, et al. EPA Guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiatry.* 2014; 29(2):65-82.
19. Moss TG, Sacco KA, Allen TM, Weinberger AH, Vessicchio JC, George TP.

Prefrontal Cognitive Dysfunction is Associated with Tobacco Dependence Treatment Failure in Smokers with Schizophrenia. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 104(1-2):94-9.

20. Bernard PP, Esseul EC, Raymond L, Dandonneau L, Xambo JJ, Carayol MS, Ninot GJ. Counseling and exercise intervention for smoking reduction in patients with schizophrenia: a feasibility study. *Arch Psychiatr Nurs.* 2013; 27(1):23-31

21. Meszaros ZS, Abdul-Malak Y, Dimmock JA, Wang D, Ajagbe TO, Batki SL. Varenicline Treatment of Concurrent Alcohol and Nicotine Dependence in Schizophrenia: A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 ;33(2):243-7.

22. Liu ME, Tsai SJ, Jeang SY, Peng SL, Wu SL, Chen MC, et al. Varenicline prevents affective and cognitive exacerbation during smoking abstinence in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011; 190(1):79-84.

23. Caponnetto P, Polosa R, Auditore R, Minutolo G, Signorelli M, Maglia M, et al. Smoking Cessation and Reduction in Schizophrenia (SCARIS) with e-cigarette: study protocol for a randomized control trial. *Trials.* 2014;15:88.

24. Prikryl R1, Ustohal L2, Kucerova HP2, Kasperek T2, Jarkovsky J3, Hublova V4, et.al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in

schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014; 49:30-5.

25. Brunette MF, Ferron JC, Drake RE, Devitt TS, Geiger PT, McHugo GJ, et.al. Carbon monoxide feedback in a motivational decision support system for nicotine dependence among smokers with severe mental illnesses. *J Subst Abuse Treat.* 2013; 45(4):319-24.

26. Caponnetto P, Auditore R, Russo C, Cappello GC, Polosa R. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. *Int J Environ Res Public Health.* 2013; 10(2): 446–461.

27. Filia SL, Baker AL, Gurvich CT, Richmond R, Lewin TJ, Kulkarni J. Gender differences in characteristics and outcomes of smokers diagnosed with psychosis participating in a smoking cessation intervention. *Psychiatry Res.* 2014; 215(3):586-93.

28. Allen MH, Debanné M, Lazignac C, Adam E, Dickinson LM, Damsa C. Effect of nicotine replacement therapy on agitation in smokers with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2011 ; 168(4):395-9

29. Donny EC, Taylor TG, LeSage MG, Levin M, Buffalari DM, Joel D, et al. Impact of tobacco regulation on animal research: new

perspectives and opportunities. *Nicotine Tob Res.* 2012; 14(11):1319-38.

30. Mackowick KM, Lynch MJ, Weinberger AH, George TP. Treatment of tobacco dependence in people with mental health and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2012; 14(5): 478–485.

31. Cerimele JM, Durango A. Does varenicline worsen psychiatric symptoms in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder? A review of published studies. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73(8):1039-47.

32. Furukawa TA. Helping people with schizophrenia to quit smoking. *Evidence-Based Mental Health.* 2015; 18:14-15.

33. Weiner E, Ball MP, Buchholz AS, Gold JM, Evins AE, McMahon RP, Buchanan RW. Bupropion Sustained Release Added to Group Support for Smoking Cessation in Schizophrenia: A New Randomized Trial and a Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(1):95-102

34. Gelkopf M, Noam S, Rudinski D, Lerner A, Berhbalk P, Bleich A, Melamed Y. Nonmedication smoking reduction program for inpatients with chronic schizophrenia: a randomized control design study. *J Nerv Ment Dis.* 2012; 200(2): 142-6.

35. Steinberg ML, William JM, Ganchi KK, Foulds J, Epstein EE, Brandon TH. Task persistence predicts smoking cessation in smokers with and without schizophrenia. *Psychol Addict Behav.* 2012; 26(4): 850-8.

36. Karadayi G, Emiroglu B, Uçok A. Relationship of symptomatic remission with quality of life and functionality in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2011; 52(6): 701-7.

37. Wing VC, Sacco KA, George TP. Spatial working memory impairments induced by cigarette smoking abstinence are correlated with plasma nicotine levels in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011; 128(1-3): 171-2.

38. Baker AK, Frances J, Richmond R, Filia S, Castle D, Williams J, Lewin TJ. Study protocol: a randomised controlled trial investigating the effect of a healthy lifestyle intervention for people with severe mental disorders. *BMC Public Health.* 2011; 11(1): 10.

39. Seeman MV. Preventing breast cancer in women with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2011; 123(2): 107-17.

40. Cole ML, Trigoboff E, Demler TL, Opler LA. Impact of smoking cessation on psychiatric inpatients treated with clozapine or olanzapine. *J Psychiatr Pract.* 2010; 16(2): 75-81.

41. Kim SH, Han DH, Joo SY, Min KJ. The effect of dopamine partial agonists on the nicotine dependency in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2010; 25(2): 187-90.

42. Bloch B, Reshef A, Cohen T, Tafla A, Gathas S, Israel S, et al. Preliminary effects of bupropion and the promoter region (HTTLPR)

serotonin transporter (SLC6A4) polymorphism on smoking behavior in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2010; 175(1-2): 38-42.

43. McKee SA, Weinberger AH, Harrison EL, Coppola S, George TP. Effects of the nicotinic receptor antagonist without schizophrenia: A preliminary study. 2010; 115(2-3): 317-324.

44. Himelhoch S, Leith J, Goldberg R, Kreyenbuhl J, Medoff D, Dixon L. Care and Management of Cardiovascular Risk Factors among Individuals with Schizophrenia and Type 2 Diabetes Who Smoke. *General Hospital Psychiatry*. 2009; 31(1): 30-32.

45. Zhang XY, Cao LY, Song C, Wu GY, Chen DC, Qi LY, et al. Lower serum cytokine levels in smokers than nonsmokers with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Psychopharmacology*. 2008; 201(3): 383-389.

46. Moeller Saxone K. Cigarette smoking and interest in quitting among consumers at a Psychiatric Disability Rehabilitation and Support Service in Victoria. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2008; 32 (5): 479-481.

47. Goldberg JO, Van Exan J. Longitudinal rates of smoking in a schizophrenia sample. *Tobacco control*. 2008; 17: 271-275.

48. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy

Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).2015; 14-05200-EF-1.