

TRANSTORNOS PSICÓTICOS E ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

PSYCHOTIC DISORDERS AND SUBSTANCE ABUSE

DAIANA ARDUINI JANEGITZ MARQUES^{1*}, LAÍS STOCO BUZZO²

1. Médica generalista atuante em Saúde Mental no CAPS 3 Vila Margarida e Hospital Nosso Lar. Médica atuante em Clínica Geral em UBS Dr Astrogildo Carmona. Campo Grande,MS; 2. Enfermeira Docente Especialista em Farmacologia, Ensino Superior e Ensino Médio pela Universidade Estadual de Maringá.

Daiana Arduini Janegitz Marques.Rua Aury Vasconcelos, 227, Jardim Itatiaia. Campo Grande,MS,Brasil, CEP:79042460, ajdaiana@hotmail.com

Recebido em 25/09/2017. Aceito para publicação em 04/10/2017

RESUMO

As síndromes psicóticas caracterizam-se por sintomas típicos como alucinações e delírios, pensamento desorganizado e comportamento claramente bizarro como fala e risos imotivados. A principal forma de psicose por sua frequência e sua importância clínica é sem dúvida a esquizofrenia. Existem os transtornos induzidos por substâncias e transtorno por uso destas. Indivíduos com transtornos psiquiátricos e abuso de substâncias apresentam múltiplas consequências negativas do seu uso, como problemas socioeconômicos, além de maiores chances de desenvolverem psicoses e outros transtornos mentais leves e moderados. Ainda há a relação entre indivíduos que fazem uso de substâncias e descobrem serem portadores de doença mental subjacente. Estudos in vivo revelaram que a cocaína, anfetamina, álcool, nicotina e opiáceos promovem alterações em nível extracelular e córtex pré-frontal levando a mudança na estrutura cerebral e com isso a transformações na saúde mental daqueles. A verdade é que na literatura não encontramos a certeza de que indivíduos podem desenvolver um transtorno mental devido ao uso ou abuso de drogas ou o quanto o uso destas pode piorar um transtorno mental já instalado. Foram utilizados os seguintes procedimentos: Consultas sistemáticas junto a sites especializados na internet tais como: BIIREME, LILACS, IBECs, MEDLINE, BIBLIOTECA COCHRANE, SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO e o Livro Texto Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais de Paulo Dalgalarondo. Foram selecionados artigos sobre o tema em áreas da Psicologia e Psiquiatria, sendo 21 artigos pesquisados destes, 17 foram usados neste trabalho. Os artigos foram pesquisados e analisados pela Plataforma Qualis, sendo a maioria nível de evidência B2, B3 alguns B4, exceto, artigos em Inglês que não puderam estar na Plataforma. Os artigos usados são dos anos de 2000 a 2015. Este trabalho busca a relação entre transtornos psicóticos, mais especificamente a esquizofrenia com o uso, abuso e dependência de drogas. Para tanto irá apresentar estudos que expõe os mecanismos cerebrais envolvidos no desencadeamento de transtornos mentais quando sob o efeito das drogas.

PALAVRAS-CHAVE: Esquizofrenia, síndromes psicóticas, abuso de substâncias, Córtex pré-frontal.

ABSTRACT

Psychotic syndromes are characterized by typical symptoms such as hallucinations and delusions, disorganized thinking, and clearly bizarre behavior such as speech and unmotivated laughter. The main form of psychosis because of its frequency and its clinical importance is undoubtedly schizophrenia. There are substance-induced disorders and disorder by use of these. Individuals with psychiatric disorders and substance abuse have multiple negative consequences of their use, such as socioeconomic problems, and are more likely to develop psychosis and other mild and moderate mental disorders. There is still the relationship between individuals who make use of substances and discover that they are carriers of underlying mental illness. In vivo studies have revealed that cocaine, amphetamine, alcohol, nicotine and opiates promote changes in the extracellular level and prefrontal cortex leading to a change in the brain structure and thus to changes in the mental health of those. The truth is that in the literature we do not find the certainty that individuals can develop a mental disorder due to the use or abuse of drugs or how much the use of these can worsen an already installed mental disorder. The following procedures were used: Systematic consultations with specialized Internet sites such as: BIIREME, LILACS, IBECs, MEDLINE, COCHRANE LIBRARY, SCIELO, ACADEMIC GOOGLE and the Textbook Psychopathology and Semiology of Mental Disorders of Paulo Dalgalarondo. We selected articles on the subject in the areas of Psychology and Psychiatry, being 21 articles researched of these, 17 were used in this work. The articles were researched and analyzed by the Qualis Platform, being most evidence level B2, B3 some B4, except articles in English that could not be in the Platform. The articles used are from the years 2000 to 2015. This work looks at the relationship between psychotic disorders, more specifically schizophrenia with drug use, abuse and dependence. To do so, it will present studies that expose the brain mechanisms involved in the onset of mental disorders when under the effect of drugs.

KEYWORDS: Schizophrenia, psychotic syndromes, substance abuse, Prefrontal cortex.

1. INTRODUÇÃO

As Síndromes psicóticas têm como principais sintomas alucinações e delírios, pensamento desorganizado e comportamento bizarro sendo a esquizofrenia a principal delas. Alguns autores descrevem que indivíduos com esquizofrenia são mais propensos a desenvolverem abuso e dependência de substâncias, outros que transtornos mentais podem ser desencadeados a partir do uso e abuso de dessas. Este trabalho consta de uma pesquisa bibliográfica onde iremos procurar compilar o entendimento corrente sobre o tema, tentando-se chegar a um melhor esclarecimento sobre o mesmo. A verdade é que na literatura não encontramos a certeza de que indivíduos podem desenvolver um transtorno mental devido ao uso ou abuso de drogas ou o quanto o uso destas pode piorar um transtorno mental já instalado. Este trabalho busca a relação entre transtornos psicóticos, mais especificamente a esquizofrenia com o uso, abuso e dependência de drogas. Para tanto irá apresentar estudos que expõem os mecanismos cerebrais envolvidos no desencadeamento de transtornos mentais quando sob o efeito das drogas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados os seguintes procedimentos: Consultas sistemáticas junto a sites especializados na internet tais como: BIIREME, LILACS, IBICS, MEDLINE, BIBLIOTECA, COCHRANE, SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO e o Livro Texto Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais de Paulo Dalgalarro. Foram selecionados artigos sobre o tema em áreas da Psicologia e Psiquiatria, sendo 21 artigos pesquisados destes, 17 foram usados neste trabalho. Os artigos foram pesquisados e analisados pela Plataforma Qualis, sendo a maioria nível de evidência B2, B3 alguns B4, exceto, artigos em Inglês que não puderam estar na Plataforma. Os artigos usados são dos anos de 2000 a 2015.

3. DESENVOLVIMENTO

As síndromes psicóticas caracterizam-se por sintomas típicos como alucinações e delírios, pensamento desorganizado e comportamento claramente bizarro como fala e risos imotivados. Os autores de orientação psicodinâmica tendem a dar ênfase a perda de contato com a realidade como dimensão central da psicose. A principal forma de psicose por sua frequência e sua importância clínica é sem dúvida a esquizofrenia¹. Para estabelecermos o diagnóstico de um transtorno psicótico, e se vai ou não evoluir com a esquizofrenia, principal forma de psicose, precisamos estabelecer alguns parâmetros. Para Mochcovitch Etal (2012)² o primeiro episódio psicótico (PEP) é sempre um desafio para os médicos e um acontecimento, muitas

vezes, traumático para pacientes e familiares. O diagnóstico levantado nesse momento e os parâmetros estabelecidos a partir dessa primeira impressão têm importante implicação terapêutica e prognóstica para o paciente.

Nas últimas décadas, tem havido um interesse crescente na detecção precoce das pessoas em risco de psicose, com objetivos de melhorar a compreensão dos mecanismos subjacentes a progressão do risco e início da doença e permitindo a intervenção precoce³.

Para Asher, Gask (2010)⁴ Uso de drogas ilícitas é comum na esquizofrenia. Fatores psicossociais parecem ser importantes na manutenção do uso de substâncias nesta população e uma avaliação exaustiva dos fatores psicossociais é importante no engajamento e intervenções alfaiataria

Em relação ao espectro da esquizofrenia é sabido que segundo Castro, Vorst, Escamilla (2011)⁵ indivíduos com doença EQ (esquizofrênica) têm um risco maior do que a população geral de abuso de substância ou dependência durante suas vidas. Vários estudos mostram altas porcentagens de TCS (desordem de substâncias) associados a qualquer desordem mental, mas poucos estimam especificamente a prevalência de comorbidades relacionadas a TCS com transtornos psicóticos, e embora alguns tenham analisados, tem a limitação de serem desenvolvidos com uma amostra pequena da população.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-IV-TR utiliza a terminologia “Transtornos Relacionados a Substâncias” para designar tanto os efeitos de medicamentos e exposição de toxinas quanto os transtornos por consumo de drogas de abuso. Assim, essa ampla categoria é dividida em dois grupos: Transtornos Induzidos por Substância e Transtornos por Uso de Substâncias (este é subdividido em Dependência de Substâncias e Abuso de Substâncias⁶. Sendo o transtorno por uso de substâncias o mais explorado neste trabalho.

Para Vicent *et al* (2011)⁷ Indivíduos com transtornos psiquiátricos e abuso de substâncias experimentam múltiplas consequências negativas relacionadas ao seu uso de substâncias, incluindo sintomas mais graves psiquiátricos, habitação instável, sem-abrigo, e problemas relacionados com dinheiro, doenças infecciosas e estresse familiar.

Autores como Caton, *et al* (2006)⁸ trazem que “Transtornos psicóticos que ocorrem junto com o uso da substância incluem ambos os transtornos primários psicóticos, como esquizofrenia e transtornos psicóticos induzidos por substâncias. Pouco se sabe, entretanto, sobre o curso da vida da psicose quando é acompanhado por uso de substâncias. Em pessoas com transtornos psicóticos primários, tais como esquizofrenia, o abuso de substâncias é muito difundido mesmo no momento do primeiro surto psicótico. No entanto, uma comparação dos resultados primários de psicoses e perturbações psicóticas induzidas por substâncias tem sido limitada pela falta de dados longitudinais nas amostras de pacientes diagnosticados”.

Os próximos autores vão trazer os mecanismos neurobiológicos envolvidos na dependência de drogas, para Alex, Pehek (2007)⁹ existem três principais sistemas de DA (dopamina) no cérebro. Os corpos celulares da via nigroestriatal residem na substância negra (SNPC) e para o estriado dorsal (caudado-putâmen). A via mesolímbica origina na área tegmental ventral (VTA) e termina nos núcleos accumbens (NA); uma função deste sistema é a mediação da recompensa natural e induzida por drogas. A via DA mesocortical, o que também origina na VTA termina no córtex pré-frontal (PFC), e regula os processos cognitivos complexos, tais como atenção seletiva e memória de trabalho (a capacidade de armazenar informações em mente a fim de orientar a ação futura).

Esforços pré-clínicos para compreender a base celular de anomalias relacionadas com a dependência de drogas em função da via glutamato mesocorticolímbica empregou uma variedade de abordagens experimentais para examinar as consequências psicobiológicas, a administração não contingente de drogas e muitas dessas afirmações foram confirmadas em vários modelos animais de consumo de drogas. Estudos *in vivo* revelaram efeitos pronunciados, tanto de alterações agudas ou induzidas por drogas utilizadas em NAC (níveis extracelulares) ou PFC (córtex pré-frontal) incluindo: cocaína, anfetaminas, álcool, a nicotina e opiáceos, implicando alterações nos aspectos pré-sinápticos induzido por drogas na transmissão via corticoaccumbens glutamato em mediar as mudanças no comportamento¹⁰.

Já os autores a seguir trazem a forma como ocorrem nas principais drogas os efeitos e mecanismos responsáveis pela dependência de drogas assim como o desenvolvimento dos transtornos. Para Potvin, *et al* (2006)¹¹ nos seus efeitos agudos, a cocaína aumenta a liberação de dopamina no estriado. Entretanto, os seus efeitos crônicos estão associados com a regulação negativa estriatal dopaminérgica, semelhante ao déficit de dopamina estriatal observada na doença de Parkinson.

A cocaína e as anfetaminas estimulam as ações dopaminérgica e noradrenérgica, podendo produzir, durante a intoxicação, crises convulsivas, isquemia cardíaca e cerebral, além de quadros maniformes e paranoides. O uso crônico induz a síndromes psiquiátricas semelhantes a depressão, ansiedade, pânico, mania, esquizofrenia e transtornos de personalidade¹².

Em indivíduos esquizofrênicos a cocaína e as anfetaminas podem aumentar a sensibilização dos receptores tornando mais frequentes os episódios psicóticos desencadeados por estímulos estressantes. Um estudo diagnóstico longitudinal em 165 pacientes com psicose crônica e abuso ou dependência de cocaína demonstrou que um diagnóstico definitivo não poderia ser estabelecido antes de seis semanas de abstinência. Outro estudo mostrou que um terço dos esquizofrênicos que procuravam um serviço de emergência médica haviam usado cocaína nos últimos

dias, detectada em testes de urina¹³.

Em relação ao alcoolismo relatam Batki *et al* (2009)¹⁴ que “Pacientes com esquizofrenia, têm uma idade mais precoce de início e mais características pré-mórbidas a ter problemas de alcoolismo. O abuso de álcool pode começar antes do início da psicose, mas o oposto também pode ser verdadeiro: os doentes com psicose podem começar a usar álcool para aliviar a ansiedade.

Estudos recentes relatam que a cannabis desencadeiam psicoses agudas “ um possível mecanismo neurobiológico para explicar o prejuízo com o abuso da cannabis em portadores de esquizofrenia envolve a alteração da sinalização e funcionamento de canabinóides endógenos, como a anandamida e seus análogos. Outra possível explicação parece estar ligada a uma facilitação do sistema dopaminérgico mesolímbico e desenvolvimento de outros neurotransmissores gabaérgicos e glutaminérgicos”¹⁵.

Em um hospital de base em Ribeirão Preto em que se estabeleceu o diagnóstico de esquizofrenia não refratária, refratária e super-refratária “ Acerca do uso de substâncias psicoativas, observou-se que 17 pacientes refratários (47,2%) e 13 pacientes não refratários (40,6%) experimentaram drogas (incluindo lícitas e ilícitas) antes do diagnóstico de esquizofrenia ($p = 0,5$). Em relação ao uso de cada uma das drogas (álcool, tabaco, maconha, cocaína/*crack*), não se observaram diferenças significativas na experimentação antes do diagnóstico ou no uso atual ($p = 0,6$, $p = 0,4$, $p = 0,2$ e $p = 0,2$, respectivamente”¹⁶.

As pessoas com esquizofrenia têm um risco substancialmente maior de comorbidades médicas e aumento de mortalidade. Vários fatores de risco modificáveis que contribuem para o excesso de mortalidade em pessoas com esquizofrenia têm sido sugeridos, incluindo o ganho de peso e complicações metabólicas como fatores que contribuem para doença¹⁷.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

O Autor Paulo Dalgalarondo (2008)¹ traz como a principal psicose que existe a Esquizofrenia, claro que é a principal e mais diagnosticada das psicoses, só não poderíamos deixar de lembrar que não é a única existente podemos citar transtorno esquizotípico, transtorno delirante persistente, transtorno delirante induzido, esquizoafetivos, agudos e transitórios que muitas vezes podem estar presentes também em usuários de drogas ou ser desencadeados após estas.

Há complemento entre o pensamento de Mochcovitch *et al* (2012)² e Gee *et al* (2011)³ onde são expostos que os primeiros episódios psicóticos vão determinar as hipóteses diagnósticas e que estas podem ser evitadas se avaliadas as condições de risco e os mecanismos que permitem a intervenção precoce. Castro; Vorst; Escamilla (2011)⁵ descrevem que indivíduos esquizofrênicos apresentam um risco aumentado para dependência química, que há

vários estudos, mais que há dúvidas quanto a prevalência das consequências negativas entre o abuso de substâncias e os transtornos mentais, já para Vincent *et al* (2012)⁷ as consequências negativas de quem apresenta algum transtorno mental e abusa de substâncias são evidentes, podemos ver que há ideias contrapostas. Concordo com Vicent, *et al* (2012)⁷, que as consequências no doente mental sobre o abuso de drogas são claras, existem podas neuronais provocadas pelo uso de drogas em pacientes que não usam substâncias e naqueles que usam provavelmente existem mais alterações neuronais, ocorrendo assim uma transformação na estrutura do neurônio e a nível de neurotransmissor o que provocaria um aumento da vulnerabilidade ao transtorno mental.

As ideias de Caton *et al* (2006)⁸ são concordantes e complementares a de Castro, Vorst, Escamilla (2011)⁵ quanto ao curso da vida da psicose se acompanhado de uso de substâncias. Os próximos autores relacionam os mecanismos neurobiológicos envolvidos com as principais drogas de uso e abuso. Alex, Pehk (2007)⁹ traz que a dopamina é regulada por 3 mecanismos agindo sobre a via nigroestriatal, mesolímbica e núcleo accumbens. Szumlinsk, Ary, Lominac (2007)¹⁰ relatam que as principais drogas: cocaína, anfetaminas, álcool, nicotina e opiáceo, age na via glutamato mesolímbica, também em regiões pré-frontal o que provocaria mudança de comportamento. As ideias destes autores são complementares e inovadoras, a região do córtex pré-frontal é a responsável pelo nosso senso crítico e de responsabilidade sobre as coisas, há relatos de pessoas que receberam forte trauma cefálico nessa região que se tornaram incoerentes com uma personalidade flutuante, por isso concordo com os autores quanto a região de ação. Potvin *et al* (2006)¹¹ estabelece as regiões, regiões cerebrais de ocorrência dos efeitos agudos e crônicos da cocaína, já Marques, Cruz (2000)¹² traz que os efeitos agudos e crônicos podem levar a síndromes maniformes e paranoides. Concordo que o uso de cocaína pode tanto desencadear quadros patológicos como piorar os que já estão instalados, na prática clínica é possível observarmos indivíduos psicóticos que evoluem com quadro crônico, déficits cognitivos alteração volitiva, de pensamento constituindo uma ruptura do que o sujeito era antes da psicose levando-nos a pensar no diagnóstico de esquizofrenia, acredito ser mais comum essa situação do que o aquela que o indivíduo com transtorno mental como os transtornos psicóticos use drogas e piore seu quadro. Kessler (2013)¹³ relata que deveríamos tirar a cocaína e anfetaminas em um indivíduo com psicose crônica e assim poderíamos ter a certeza diagnóstica, devido a sensibilização dos receptores. Também acredito ser verdadeira a ideia de Kessler, pois nos efeitos agudos seria difícil determinar um diagnóstico de psicose esquizofrênica frente a psicose orgânica causada pelas drogas. Batki *et al* (2009)¹⁴ traz uma ideia interessante sobre o uso de álcool, que pacientes com transtornos psicóticos usam

mais substâncias como o álcool e também os que não possuem o diagnóstico também usam álcool. Gottschalk *et al* (2013)¹⁵ traz que no caso da maconha também ocorrem sensibilização de receptores e alteração de neurotransmissores como ocorre no caso da cocaína, anfetamina e álcool, contudo, os sinalizadores e os neurotransmissores podem ser diferentes. Cezaretto *et al* (2014)¹⁶ relata que o número de pacientes esquizofrênicos ou psicóticos que usaram drogas é muito alto, mais comparando cada uma delas individualmente, sendo lícitas ou ilícitas não há diferenças significativas. Também concordo com Cezaretto pela prática clínica de que muitos pacientes psicóticos já usaram ou usam algum tipo de droga, discordo do ponto que as drogas ilícitas e lícitas provocam efeitos iguais pois o grau de dependência das drogas ilícitas é muito maior, devido ao alto poder de difusão no sistema nervoso central. Concordo com Kelly *et al* (2015)¹⁷ que as pessoas com esquizofrenia e transtornos psicóticos apresentam mais comorbidades e risco de morte mais discordo das causas citadas pois esses são efeitos colaterais dos medicamentos e não características próprias da pessoa se não usasse o medicamento ou se controlassem esses fatores que levam a síndrome metabólica, obesidade e até o uso de drogas com psicoeducação.

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto vemos que pessoas que usam drogas e que desenvolvem o primeiro episódio psicótico devem ser cuidadosamente acompanhadas pelo risco de desenvolverem esquizofrenia. Os autores deixam clara a relação que existe entre transtorno mental e o uso de drogas, contudo, não podem estimar com certeza se realmente um transtorno pode ser desencadeado a partir do uso de substâncias, estabelecem que a neurotransmissor ocorre a nível de Sistema Nervoso Central onde ocorrem as sinapses entre os neurônios e que por agirem neste sítio as drogas podem modifica-las levando ao diagnóstico de transtornos psicóticos e esquizofrenia, que os efeitos agudos podem ser vistos em todos os pacientes que usam substâncias mais que o que determinará o diagnóstico é a evolução do quadro frente a abstinência do uso e as comorbidades são evidentes nestes pacientes o que diz mais a favor dos efeitos negativos do uso de drogas mais ilícitas mais também as lícitas.

REFERÊNCIAS

- [1] Dalgalarondo. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais. Porto Alegre. Editora Artes Médicas do Sul. 2008.
- [2] Mochcovitch *et al*. Primeiro Episódio Psicótico (PEP): Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial. Associação Brasileira de Psiquiatria e Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012

- [3] Gee DG, Cannon TD. Previsão de conversão para psicose: revisão e perspectivas futuras. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2011; 33(supl. II).
- [4] Asher CJ, Gask L. Reasons for illicit drug use in people with schizophrenia: Qualitative study. *BMC Psychiatry*. 2010; 10:94. Doi:10.1186/1471-244X-10-94
- [5] Castro LJ, Vorst HR, Escamilla M. Substance use disorder and schizophrenia: prevalence and sociodemographic characteristics in the Latin American population. *Actas EspPsiquiatr* 2011.
- [6] Costa JBP, Valerio NI. Transtorno de personalidade antissocial e transtornos por uso de substâncias: caracterização, comorbidades e desafios ao tratamento. *Temas psicol. [Online]*. 2008; 16(1):119-132. ISSN 1413-389X.
- [7] Vincent PC, Bradizza CM, Carey KB, *et al.* Validation of the Revised Problems Assessment for Substance Using Psychiatric Patients. *Addictive behaviors*. 2011; 36(5):494-501. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.01.024.
- [8] Caton CLM, Hasin DS, Shrout PE, *et al.* Predictors of Psychosis Remission in Psychotic Disorders That Co-occur with Substance Use. *Schizophrenia Bulletin*. 2006; 32(4):618-625. Doi:10.1093/schbul/sbl007.
- [9] Alex KD, Pehk EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacology & therapeutics*. 2007; 113(2):296-320. doi:10.1016/j.pharmthera.2006.08.004.
- [10] Szumlinsk KK, Ary AW, Lominac KD. Homers regulate drug-induced neuroplasticity: Implications for addiction. *Biochemical pharmacology*. 2008; 75(1):112-133. doi: 10.1016/j.bcp.2007.07.031.
- [11] Potvin S, *et al.* Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2006; 77(6):796-798. doi:10.1136/jnnp.2005.079228.
- [12] Marques ACPR, Cruz MS. O adolescente e o uso de drogas. *Rev. Brás Psiquiatr*. 2000; 22(Supl. II):32-6
- [13] Kessler FHP. Capítulo: Dependência Química e Transtornos Psicóticos. Diretrizes da Associação Brasileira de Estudos do álcool e outras drogas (ABEAD) para o diagnóstico e tratamento de comorbidades em dependência ao álcool e outras drogas. 2013.
- [14] Batki SL. *et al.* Medical Comorbidity in Patients with Schizophrenia and Alcohol Dependence. *Schizophrenic Res*. 2009 February; 107(2-3):139-146. doi: 10.1016/j.schres.2008.10.016
- [15] Gottschalk MG, *et al.* Estudos traducionais de neuropsiquiatria e esquizofrenia: modelos animais genéticos e de neurodesenvolvimento. *Rev Psiq Clín*. 2013
- [16] Cezaretto M, *et al.* Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com esquizofrenia refratária tratados em um centro terciário. *J Brás Psiquiatr*. 2014.
- [17] Kelly DL. Cigarette Smoking and Mortality Risk in People with Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2011; 37(4):832-838.