
Comorbidade entre transtorno bipolar e transtorno obsessivo-compulsivo: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos

Comorbidity between bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: epidemiological, clinical and therapeutic aspects

Comorbilidad entre trastorno bipolar y trastorno obsesivo compulsivo: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapêuticos

Flávio Nascimento



- <https://orcid.org/0000-0003-0355-4482>

Carolina Garcia Olmos Calil - <https://orcid.org/0000-0002-4250-8078>

Vinícius Boaventura - <https://orcid.org/0000-0003-3381-2657>

Elie Cheniaux - <https://orcid.org/0000-0003-4769-2684>

Leonardo Rodrigo Baldaçara - <https://orcid.org/0000-0002-5201-8515>

Alexandre Paim Diaz - <https://orcid.org/0000-0002-6591-6648>

Marsal Sanches - <https://orcid.org/0000-0002-6993-6822>

Como citar: Nascimento F, Calil CGO, Boaventura V, Cheniaux E, Baldaçara LR, Diaz AP, Sanches M. Comorbidade entre transtorno bipolar e transtorno obsessivo-compulsivo: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro, 2022; 12:1-27. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2022.v12.295>

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: não se aplica

Recebido em: 01/05/2022

Aprovado em: 14/09/2022

Publicado em: 30/09/2022

Resumo

Introdução: O transtorno bipolar (TB) e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) são altamente comórbidos. Esta comorbidade está associada a impacto clínico significativo. Este artigo revisa os dados disponíveis sobre aspectos epidemiológicos, características clínicas e opções de tratamento da comorbidade TB-TOC. **Método:** Foi realizada revisão bibliográfica não sistemática na base de dados [PubMed](#), no idioma inglês. As seguintes palavras-chave foram incluídas na busca: obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, comorbidity. **Resultados:** Entre as amostras de pacientes com TB, a prevalência de TOC comórbido foi estimada em cerca de 17%. Entre as amostras de pacientes com TOC, a prevalência de TB foi estimada em, aproximadamente, 18%. Os dados sobre a validade diagnóstica da comorbidade são limitados. Os pacientes com TB-TOC parecem apresentar curso episódico dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) com maior frequência do que os pacientes com TOC sem TB. A comorbidade parece estar associada ao maior número total de episódios depressivos e à ocorrência mais frequente de comportamentos suicidas. Conteúdos obsessivos de simetria, agressão, religiosidade e acumulação parecem ser mais frequentes em pacientes com TB-TOC. O uso de estabilizadores do humor é a principal estratégia de tratamento. **Conclusão:** A prevalência da comorbidade parece ser relevante. O TB-TOC pode estar associado a características clínicas particulares. Os dados sobre a validade diagnóstica da comorbidade são inconclusivos. A estabilização do humor é o primeiro objetivo no manejo clínico.

Palavras-chave: transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo, comorbidade, lítio, divalproato, aripiprazol, olanzapina, risperidona, escitalopram, citalopram, clomipramina, memantina.

Abstract

Introduction: Bipolar disorder (BD) and obsessive-compulsive disorder (OCD) are highly comorbid. This comorbidity is associated with a significant clinical impact. This article reviews available data on epidemiological aspects, clinical features, and treatment options for the BD-OCD comorbidity. **Method:** A non-systematic literature review was performed in the [PubMed](#) database, in English. The following keywords were included

in the search: obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, comorbidity. **Results:** Among the samples of patients with BD, the prevalence of comorbid OCD was estimated to be about 17%. Among samples of patients with OCD, the prevalence of TB was estimated to be approximately 18%. Data on the diagnostic validity of the comorbidity are limited. BD-OCD patients seem to have an episodic course of obsessive-compulsive symptoms (OCS) more frequently than OCD patients without TB. Comorbidity seems to be associated with a higher total number of depressive episodes and a more frequent occurrence of suicidal behavior. Obsessive contents of symmetry, aggression, religiosity, and accumulation seem to be more frequent in patients with BD-OCD. The use of mood stabilizers is the main treatment strategy. **Conclusion:** The prevalence of comorbidity seems to be relevant. BD-OCD may be associated with particular clinical characteristics. Data on the diagnostic validity of comorbidity are inconclusive. Mood stabilization is the first objective in clinical management.

Keywords: bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, comorbidity, lithium, divalproate, aripiprazole, olanzapine, risperidone, escitalopram, citalopram, clomipramine, memantine

Resumen

Introducción: El trastorno bipolar (TB) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se presentan frecuentemente en forma conjunta, y su asociación tiene alto impacto clínico. Este artículo revisa los aspectos epidemiológicos, características clínicas de la asociación de TB-TOC y sus opciones de tratamiento disponibles a la fecha. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica en inglés, no sistemática en la base de datos [PubMed](#). En la búsqueda se incluyeron las palabras clave: trastorno obsesivo compulsivo, trastorno bipolar y comorbilidad. **Resultados:** Entre las muestras de pacientes con TB, la prevalencia conjunta de TOC fue alrededor del 17%. Entre las muestras de pacientes con TOC, la prevalencia de TB fue aproximadamente del 18%. Los datos sobre la validez diagnóstica de su asociación son limitados, sin embargo, los pacientes con TOC-TB parecen tener una mayor frecuencia de episodios de síntomas obsesivo-compulsivos en comparación con los pacientes con TOC sin TB. Esta presentación, parece estar asociada con un mayor número total de episodios depresivos y una ocurrencia más frecuente de conducta suicida. Los contenidos obsesivos de simetría, agresión, religiosidad y acumulación parecen ser más frecuentes en pacientes con TB-TOC. El uso de estabilizadores del estado de ánimo es la principal estrategia de

tratamiento. **Conclusión:** La prevalencia de presentación conjunta de TB-TOC parece ser relevante. TB-TOC puede estar asociado con características clínicas particulares. Los datos sobre la validez diagnóstica de la comorbilidad no son concluyentes. La estabilización del estado de ánimo es el objetivo principal del tratamiento clínico.

Palabras clave: transtorno bipolar, transtorno obsesivo-compulsivo, comorbilidad, litio, divalproato, aripiprazol, olanzapina, risperidona, escitalopram, citalopram, clomipramina, memantina.

Introdução

O transtorno bipolar (TB) e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) são condições psiquiátricas altamente comórbidas. Estima-se que 17% dos pacientes com TB preenchem critérios para TOC comórbido ao longo da vida. Entre os pacientes com TOC, a prevalência de TB é estimada em 18% [1]. A comorbidade TB-TOC pode estar associada, comparativamente ao TB e ao TOC não comórbidos, à sintomatologia e evolução diferenciadas [2], com maior incidência de transtornos ansiosos comórbidos, maior incidência de comportamentos suicidas [3] e maior prejuízo funcional [4].

O tratamento da comorbidade TB-TOC é um desafio clínico. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), medicamentos de primeira linha para o tratamento do TOC [5], podem induzir sintomas maníacos em pacientes com TB [6]. O uso de estabilizadores de humor é a principal estratégia de tratamento. Para os casos resistentes, a associação de estabilizadores de humor e o uso adicional de antipsicóticos são as principais opções terapêuticas [7, 8].

O objetivo desse estudo é apresentar uma revisão narrativa com foco no perfil epidemiológico, nas características clínicas, no tratamento, nos aspectos nosológicos e na relevância da comorbidade TOC-TB para a prática clínica.

Método

Realizou-se revisão bibliográfica não sistemática na base de dados [PubMed](#). As seguintes palavras-chaves foram incluídas na busca: obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, comorbidity. A busca foi restrita ao idioma inglês, sem limitação quanto ao ano de publicação.

Foram selecionados artigos sobre a comorbidade TB-TOC contendo informações relevantes sobre os aspectos epidemiológicos, as características clínicas e os tratamentos. A pesquisa bibliográfica foi complementada através de busca manual de referências cruzadas.

Resultados

Prevalência

A prevalência do TOC em amostras de pacientes com TB varia entre diferentes estudos. Uma meta-análise e revisão sistemática sobre o tema, com 27 estudos e total de 4983 pacientes, encontrou prevalência de 17% [1]. No mesmo estudo, pacientes com transtorno bipolar tipo 1 (TB 1) apresentaram prevalência maior de TOC, de aproximadamente 25%, contra cerca de 14% nos pacientes com transtorno bipolar tipo 2 (TB 2) e TB não especificado. Adultos apresentaram prevalência menor da comorbidade quando comparados à crianças e adolescentes (13,6% vs 24,2%). Os autores, ainda no mesmo estudo, não encontraram diferenças na prevalência de TOC comórbido comparando os gêneros masculino e feminino, e estudos conduzidos na comunidade apresentaram maior prevalência do que estudos hospitalares (22,2% vs 13,2%).

A prevalência de TB em amostras de pacientes com TOC varia entre os estudos. Meta-análise e revisão sistemática com 20 estudos e um total de 4406 pacientes, reportou prevalência de, aproximadamente, 18% [1]. Na mesma meta-análise, os estudos incluindo exclusivamente maiores de 18 anos reportaram prevalência média de 19%, enquanto os estudos realizados exclusivamente com menores de 18 anos reportaram prevalência média de 14%. Não foi reportada diferença significativa na prevalência de TB em pacientes com TOC comparando estudos hospitalares e comunitários [1].

Características clínicas do TB associado ao TOC

Não há consenso sobre a possível relação entre a comorbidade e mudanças na idade média de início dos sintomas de humor. Estudo coreano com 314 pacientes com TB relatou que os pacientes com TOC comórbido iniciavam os sintomas de humor mais precocemente do que aqueles sem a comorbidade (19.9 ± 7.1 vs. 24.1 ± 9.4 , respectivamente; $p < 0.001$) [2]. Outro estudo, com 1416 pacientes, também reportou resultados semelhantes [9].

Por outro lado, estudo com 90 sujeitos com TB não encontrou diferença na idade média de início dos sintomas comparando os grupos com TOC e sem

TOC (23.38 ± 7.23 anos vs 24.74 ± 8.39 anos, respectivamente; $p=0.44$) [10]. Semelhantemente, estudo realizado na Turquia, com 214 pacientes com TB (com TOC comórbido e sem TOC comórbido) não encontrou diferença na idade média de início dos sintomas de humor entre os dois grupos [11].

Sobre a relação entre a comorbidade e o número total de episódios de humor, uma revisão sistemática, incluindo 13 estudos, relatou que o TB-TOC pode estar associado a maior número total de episódios depressivos [12].

Adicionalmente, um outro estudo, com 1416 pacientes, indicou que, comparado ao transtorno do pânico, fobia social e fobias específicas, o TOC foi a comorbidade associada ao maior aumento no número de episódios depressivos entre os pacientes com TB [9].

A comorbidade TB-TOC aparentemente não está associada à diferença quanto ao número de episódios maníacos. Embora um estudo com 90 pacientes indique o contrário [10], os dados de duas revisões sistemáticas, uma com 46 e outra com 64 estudos revisados, não apontam para diferença no número de episódios maníacos comparativamente ao TB sem TOC comórbido [1, 13].

Outros dois estudos observacionais, um com 314 pacientes e outro com 396 pacientes, também não apontaram para diferença no número de episódios maníacos [2, 14]. No entanto, pacientes com TB-TOC podem apresentar maior tendência a episódios maníacos desencadeados por uso de antidepressivos.

Em um estudo com 318 pacientes, a incidência de mania induzida por antidepressivos foi três vezes maior naqueles que apresentavam a comorbidade do que entre os pacientes com TB e sem TOC (36,0 vs 11,7%; $p < 0,001$) [2].

Características clínicas do TOC associado ao TB

A comorbidade TB-TOC não parece estar associada a mudanças na idade média de início dos SOC. Um estudo comparando a idade média de início dos SOC entre 78 pacientes com TOC sem TB e 28 pacientes com TOC e TB não encontrou diferença significativa entre os dois grupos [15].

De maneira semelhante, um estudo com 605 indivíduos com TOC divididos em 03 grupos (com TB comórbido, com transtorno depressivo maior comórbido e sem transtorno afetivo) não encontrou diferença na idade média de início dos SOC [4]. Um estudo brasileiro, com 995 pacientes com TOC, tampouco encontrou diferença na idade de início dos SOC entre os sujeitos com e sem TB comórbido [3].

Uma revisão sistemática, envolvendo 64 artigos, apontou que, em pacientes com TB-TOC, o início dos SOC pode ocorrer, com frequência, simultaneamente ao início dos sintomas de humor [13]. Igualmente, outro estudo, com 6622 pacientes, relatou que, em pacientes com TB e TOC comórbidos, a idade média de início da doença tende a ser a mesma para ambas as condições [16].

Pacientes com TOC e TB podem apresentar, comparativamente ao TOC sem TB, curso episódico dos SOC mais frequentemente. Uma revisão sistemática com 12 estudos avaliando a periodicidade dos SOC em pacientes com TB (curso episódico vs curso crônico) relatou que em nove das 12 amostras os sujeitos com a comorbidade apresentaram curso episódico dos SOC mais frequentemente [13].

Um dos nove estudos ,com 207 pacientes, relatou que 75% dos pacientes TB-TOC apresentaram curso episódico dos SOC, enquanto 3% dos pacientes com TOC sem a comorbidade apresentaram curso episódico dos SOC [15]. Apenas 3 estudos associaram a comorbidade a maior probabilidade de apresentação crônica de SOC [13].

Os indivíduos com TB-TOC não parecem apresentar SOC mais graves, apesar da comorbidade estar, possivelmente, associada a insight mais pobre sobre os SOC [13].

Além disso, os SOC em pacientes com TB-TOC tendem a ocorrer mais frequentemente durante os episódios depressivos, nos quais pode haver piora sintomatológica relevante dos SOC. Os episódios maníacos e hipomaníacos parecem estar associados à remissão ou melhora dos SOC [12, 13].

Obsessões com conteúdo de simetria, de agressão, religiosas, e de acumulação parecem ser mais comuns em pacientes com TB-TOC. Por outro lado, obsessões somáticas e dúvidas patológicas parecem ser menos comuns no TB-TOC. Obsessões de contaminação foram positivamente

associadas ao TB-TOC em alguns estudos, e negativamente em outros [13].

Comportamentos suicidas no TB-TOC

A comorbidade TB-TOC parece estar associada a maior prevalência de comportamentos suicidas. Uma revisão sistemática, com 10 estudos, relatou que, em 80% das amostras, os pacientes com TB e TOC comórbidos apresentavam tentativas de suicídio mais frequentemente em comparação aos pacientes com TB sem TOC comórbido [17].

Um estudo, envolvendo 313 pacientes, comparou pacientes adolescentes com transtorno depressivo maior, com TB, e pacientes sem transtornos do humor quanto à frequência de transtornos ansiosos comórbidos e ao impacto dos transtornos ansiosos no comportamento suicida. Os autores relataram que os pacientes com TOC e TB comórbidos apresentavam 2,4 vezes mais chance de reportarem ideação suicida do que pacientes com TOC sem TB [18].

Outro estudo, com 90 pacientes, comparou pacientes com TB com e sem TOC comórbido em relação a frequência de comportamento suicida, e encontrou que os pacientes com a comorbidade apresentavam tentativas de suicídio mais frequentemente [10].

Tratamento

Tratamento farmacológico no TB e no TOC não comórbidos

O tratamento farmacológico do TB é realizado, principalmente, com estabilizadores de humor e antipsicóticos de segunda geração (ASGs). Os antidepressivos no TB podem induzir episódios maníacos e não são, geralmente, a primeira opção de tratamento [19].

Os ISRS são a primeira linha de tratamento para TOC. Doses altas de ISRS estão associadas a melhor resposta clínica comparativamente às doses mais baixas. Nos casos refratários, a troca por outro ISRS, o uso de clomipramina ou a adição de ASGs ao esquema terapêutico são opções válidas [5].

Estabilizadores do humor na comorbidade

Os dados sugerem que a estabilização do humor deve ser o objetivo principal do tratamento da comorbidade TB-TOC. Duas revisões sistemáticas, de 2014 e de 2019, que abrangiam, respectivamente, 64 e

15 estudos, específicas sobre o tratamento da comorbidade TB-TOC, sugerem que o manejo clínico deve visar, primeiramente, tratar os episódios maníacos, depressivos ou mistos [8, 13].

Os estabilizadores de humor são os medicamentos mais utilizados no tratamento da comorbidade [8], com destaque para o lítio e para os anticonvulsivantes [13].

A associação de mais de um estabilizador de humor é comum. Em estudo de três anos, com 38 pacientes com TB-TOC, foi necessário o uso combinado de estabilizadores de humor em 42,1% dos pacientes para redução dos sintomas [20].

Antipsicóticos na comorbidade

Os dados de revisão sistemática sugerem que a adição de ASGs aos estabilizadores de humor é a principal estratégia de potencialização, especialmente a combinação de ASGs com o lítio ou com valproato [8]. No mesmo sentido, estudo prospectivo com 38 pacientes hospitalizados reportou que em 10,5% dos casos foi necessária a associação de antipsicóticos aos estabilizadores de humor [20].

O aripiprazol é o antipsicótico que, recentemente, tem recebido mais atenção como estratégia de potencialização. Uma revisão sistemática recente com 15 estudos sobre o tratamento da comorbidade sugeriu que a adição do aripiprazol ao carbonato de lítio parece ser a estratégia terapêutica mais eficaz para os casos resistentes [8]. Relatos de caso também sugerem que o aripiprazol pode ser efetivo como adjuvante na fase de manutenção [21–23]. Um estudo duplo-cego, de 8 semanas, com uma amostra de 56 pacientes, comparando a redução dos SOC em pacientes no estado maníaco que receberam aripiprazol ou placebo, relatou que os pacientes tratados com aripiprazol apresentaram redução 34% maior dos SOC medidos pela Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) [24].

A olanzapina também pode ser útil no tratamento. Em um estudo com sujeitos com TOC refratário (total de 26 indivíduos, dos quais 57% apresentavam TB comórbido), a olanzapina demonstrou ser útil na redução dos SOC [25]. Um relato de caso de 2012 demonstrou que a olanzapina reduziu os SOC em paciente com TB [26].

A quetiapina parece ser uma alternativa viável no tratamento. Um estudo duplo cego, randomizado, de 8 semanas, com amostra de 47 pacientes, comparou o efeito da quetiapina com o placebo como adição ao esquema terapêutico padrão. Foi adicionado a quetiapina ou o placebo ao tratamento padrão em pacientes TB eutímicos com presença de SOC. Em 60% dos pacientes que adicionaram a quetiapina, houve redução dos SOC medidas pela escala Y-BOCS. No grupo dos pacientes medicados com placebo, 5% dos pacientes apresentaram redução significativa dos SOC ($p < 0,001$) [27]. Um estudo com amostra de 11 sujeitos avaliou a adição da quetiapina ao ISRS em pacientes com TB em depressão comórbida com TOC. Em 73% dos pacientes houve melhora da depressão no TB. Dentre os pacientes com redução dos sintomas depressivos com a quetiapina, 75% apresentou, adicionalmente, redução dos SOC [28].

A risperidona é uma opção no tratamento, apesar de haver menos dados sobre o seu uso. Um estudo, com 20 pacientes, avaliou a ação da risperidona na redução dos SOC em pacientes refratários aos ISRS. Nesse estudo, pacientes com TOC (com TB comórbido e sem TB comórbido) em uso de ISRS por pelo menos 6 meses em doses adequadas, mas sem resposta satisfatória (redução de pelo menos 25% na Y-BOCS) foram submetidos ao uso de risperidona. A risperidona foi administrada por 8 semanas, na dose média de 3 mg/dia. Todos os pacientes apresentaram redução da Y-BOCS, especialmente os pacientes com história de TB [29].

Antidepressivos na comorbidade

Os estudos conduzidos com antidepressivos sugerem que não há benefícios justificando o seu uso rotineiro. Os dados sugerem que a adição de antidepressivos ao esquema terapêutico no TB-TOC deve ser excepcional.

Revisão sistemática de 2014 [7], com 14 estudos analisados, reportou benefício com o uso de antidepressivos em apenas um relato de caso (resposta satisfatória com o uso de escitalopram, 40 mg/dia, associado ao divalproex e à psicoeducação com terapia comportamental) [30]. Semelhantemente, revisão sistemática de 2019, revisando 15 artigos [8], relatou apenas um caso de resposta satisfatória aos antidepressivos (adição de citalopram, em baixa dose, ao valproato em paciente jovem) [31].

Os dados sugerem que pacientes com TB-TOC em uso de antidepressivos devem ser monitorados quanto à indução de episódios maníacos. Um

estudo hospitalar, que envolveu 68 pacientes, relatou que a clomipramina e, em menor escala, os ISRS, estão associados, em pacientes com TB-TOC, à indução de episódios hipomaníacos/maníacos mais frequentemente do que em pacientes apenas com TB. A indução de episódios maníacos parece ser mais frequente em pacientes não tratados com estabilizadores de humor [20].

Outros agentes na comorbidade

O uso da memantina foi apontado como estratégia de potencialização. Estudo duplo-cego, randomizado, com 56 participantes, de 16 semanas, comparou o efeito da memantina ao placebo como adição ao esquema terapêutico usual. Pacientes com TB durante episódio maníaco com presença de SOC adicionaram memantina e placebo aos medicamentos usuais. Em 78,9% dos pacientes que adicionaram memantina houve redução significativa dos SOC medidos pela Y-BOCS. No grupo de pacientes em uso de placebo, 36,8% dos sujeitos apresentaram redução significativa dos SOC ($p < 0.001$) [32].

Terapias comportamentais na comorbidade

Dois relatos de caso reportaram o uso de terapias comportamentais no tratamento. Os estudos sugeriram eficácia no combate aos SOC com terapia comportamental (exposição com prevenção de resposta), na frequência de duas vezes por semana. A duração do tratamento foi de 50 e 31 sessões. Os sujeitos, no início dos estudos, estavam em uso de lítio e antipsicóticos, e se apresentavam estáveis quanto aos sintomas de humor. A melhora sintomatológica se manteve por pelo menos um ano [33].

Outras alternativas terapêuticas na comorbidade

Um relato de caso descreveu o tratamento de um paciente com TB 1 e TOC refratário com estimulação cerebral profunda. A estimulação bilateral dos membros anteriores das cápsulas internas resultou em melhora aguda dos SOC, mas à indução de sintomas maniformes [34].

Um segundo relato de caso reportou resposta satisfatória com o uso de Eletroconvulsoterapia (ECT) em paciente com SOC e em episódio misto com sintomas psicóticos. O ECT foi iniciado após 8 semanas de internação e farmacoterapia [35].

Nosologia

As evidências sobre a comorbidade TB-TOC indicam que, na maioria dos casos, os sintomas SOC ocorrem secundariamente aos sintomas de humor [15, 36–38]. Nestes casos, parece não haver duas entidades nosológicas distintas ocorrendo de modo comórbido [13].

Segundo Robins e Guze, a validade de um diagnóstico está baseada em: I) fenomenologia, II) curso da doença, III) hereditariedade, IV) marcadores biológicos e V) resposta ao tratamento [39]. Dentre estes, os dados sobre o curso da doença são os que, mais consistentemente, sugerem que a maioria dos casos TB-TOC não configuraria real comorbidade, mas, possivelmente, casos de TB com SOC associados.

Em relação ao diagnóstico nosológico da comorbidade TB-TOC, destaca-se uma revisão sistemática, envolvendo 64 artigos, com relato de que a comorbidade TB-TOC tem uma maior associação a um curso episódio dos SOC do que o TOC não comórbido com TB [13]. Destaca-se um estudo com 106 pacientes em que 75% dos pacientes com TB-TOC apresentaram curso episódico dos SOC, enquanto que somente 3% dos pacientes com TOC sem TB apresentaram curso episódico dos SOC [15].

Outra revisão sistemática, com 13 artigos (essa específica sobre o curso de doença) relatou resultados semelhantes, com maior prevalência de curso episódico dos SOC no TB-TOC comparativamente ao TOC não comórbido [12]. De fato, diversos artigos relatam maior prevalência de curso episódico dos SOC em pacientes com TB comórbido [20, 36–38, 40, 41]. Contudo, em algumas amostras, os episódios de humor não influenciaram a intensidade dos SOC (42).

Em relação à hereditariedade, alguns estudos indicam que os indivíduos com TB-TOC apresentariam, quando comparados aos sujeitos controle, mais frequentemente história familiar positiva para TB. Contudo, não se observou, nos mesmos indivíduos, maior frequência de história familiar positiva para TOC [13]. Tais achados podem reforçar a hipótese de que, na maioria dos pacientes com TB-TOC, não haveria duas entidades nosológicas distintas e comórbidas, mas, na realidade, SOC associados aos sintomas de humor.

Outros estudos sobre hereditariedade sugerem que o TB e o TOC podem estar etiologicamente relacionados. Estudo comparando 117 descendentes

de pais com TB com 171 sujeitos-controle (descendentes de pais sem TB) relatou que o primeiro grupo apresentou maior incidência de TOC [43].

Uma coorte longitudinal sueca, com 117 pacientes, estudou a probabilidade de diagnóstico de TB e de transtornos psicóticos em pacientes com TOC e relatou que o diagnóstico de TOC aumentaria em 13 vezes a chance de diagnóstico futuro de TB comparativamente aos controles sem TOC.

No mesmo estudo, parentes de primeiro grau de pacientes com TOC também apresentaram risco aumentado de serem diagnosticados com TB. Irmãos de indivíduos com TOC, por exemplo, apresentaram 1,9 vezes mais risco de serem diagnosticados com TB do que indivíduos sem irmãos diagnosticados com TOC [44].

Sobre marcadores biológicos no TB-TOC, poucos dados estão disponíveis. Em um estudo norte-americano, envolvendo 55 pacientes, investigadores compararam o potencial de ligação do transportador de serotonina (5-HTT) usando tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) e [11C]DASB (um rádio ligante com alta especificidade e sensibilidade para o 5-HTT).

Os participantes se dividiram em três grupos: um grupo com TB, um grupo com TB-TOC comórbidos e um grupo controle (sem nenhum diagnóstico psiquiátrico). Entre os sujeitos com TB-TOC, foi reportado maior potencial de ligação do 5-HTT na região da ínsula, no córtex cingulado posterior, no córtex cingulado anterior subgenual e no córtex cingulado dorsal comparativamente aos sujeitos com TB sem TOC comórbido.

Os sujeitos com TB-TOC também apresentaram maior potencial de ligação do 5-HTT nas regiões da ínsula, córtex cingulado posterior, córtex cingulado anterior subgenual, córtex cingulado dorsal, córtex cingulado anterior pré-genual, estriatum e tálamo comparativamente aos sujeitos controle. Comparando-se os sujeitos com TB sem comorbidade aos sujeitos controle, foi reportado maior potencial de ligação do 5-HTT no tálamo e no córtex cingulado dorsal [45]. No entanto, uma vez que as variáveis não foram avaliadas em pacientes com apenas TOC, não se pode afirmar se tais diferenças se devem à comorbidade ou, particularmente, ao diagnóstico de TOC.

Os artigos utilizados nesse trabalho estão listados na tabela 1.

Tabela 1: Resumo dos artigos revisados

Autor	Tamanho da amostra	Método	Resultado
Amerio et al. (2015)	N= 9315	Revisão sistemática/Meta-análise	A comorbidade TOC-TB tem prevalência relevante
Amerio et al. (2016)	N= 2758	Revisão sistemática	Comorbidade TOC-TB possivelmente associada à ocorrência mais frequente de episódios depressivos
Amerio (2019)	N = 11115	Revisão sistemática	Comorbidade TOC-TB associada a tentativas de suicídio mais frequentes comparativamente ao TB sem TOC
Amerio et al. (2014)	N = 561	Revisão sistemática	A estabilização do humor é o principal objetivo do tratamento da comorbidade TOC-TB
Amerio et al. (2014)	N = 12729	Revisão sistemática	SOC no TB-TOC ocorrem, geralmente, secundariamente aos sintomas de humor
Amerio et al. (2019)	N = 2041	Revisão sistemática	A associação de lítio e aripiprazol parece ser a melhor opção no TOC-TB refratário
Sahraian et al. (2018)	N = 56	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego	O aripiprazol parece ser efetivo como adjuvante no tratamento de SOC em pacientes em mania
Sahraian et al. (2017)	N = 58	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego	Memantina efetiva como adjuvante para reduzir SOC nos pacientes com TB
Sahraian et al. (2001)	N = 47	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego	Quetiapina efetiva como adjuvante para reduzir SOC nos pacientes com TB
Henin et al. (2005)	N = 117	Controlado, duplo-cego	TB possivelmente associado etiologicamente ao TOC
Cederlof et al. (2014)	N = 141234	Coorte longitudinal	Diagnóstico de TOC aumentaria em 13 vezes a chance de diagnóstico futuro de TB
Jeon et al. (2018)	N= 314	Caso-Controle	Pacientes com TOC-TB iniciam sintomas mais precocemente que pacientes com TOC sem TB
Goes et al. (2019)	N= 3142	Caso-Controle	TOC associado a aumento no número de episódios depressivos entre pacientes com TB
Kazhungil et al. (2017)	N= 90	Caso-Controle	TOC-TB sem diferença quanto a idade média do início dos sintomas comparativamente ao TOC sem TB

<u>Autor</u>	<u>Tamanho da amostra</u>	<u>Método</u>	<u>Resultado</u>
Koyuncu et al. (2010)	N= 214	Caso-Controle	TOC-TB sem diferença quanto a idade média do início dos sintomas comparativamente ao TB sem TOC
Timpano et al. (2012)	N = 605	Caso-Controle	Comorbidade TOC-TB associada a sintomatologia mais grave comparativamente ao TOC sem TB
Perugi et al. (2002)	N = 68	Caso-Controle	Em 42,1% dos casos de TB-TOC foi necessária a associação mais de um estabilizador de humor
Perugi et al. (1997)	N = 345	Caso-Controle	No TB-TOC o tratamento deve priorizar o controle dos sintomas de humor
Mahasuar et al. (2011)	N = 91	Caso-Controle	A comorbidade TB-TOC está relacionada à ocorrência de maior número de episódios depressivos, maior ocorrência de comportamentos suicidas e de internações hospitalares
Tukel et al. (2007)	N = 128	Caso-Controle	SOC episódicos estão mais relacionados ao TB do que SOC crônicos
Tukel et al. (2006)	N = 115	Caso-Controle	TB-TOC apresenta curso mais episódico e mais sintomas obsessivos de simetria comparativamente ao TOC sem TB
Cannon et al. (2006)	N = 55	Caso-Controle	Pacientes com TB-TOC apresentam maior potencial de ligação do 5-HTT na ínsula e no córtex cingulado
Ozdemiroglu et al. (2015)	N = 141	Caso-Controle	Comorbidade TB-TOC associada a características clínicas particulares. Comorbidade TB-TOC pode indicar uma forma distinta de BD.
Issler et al. (2005)	N = 15	Caso-Controle	TB-TOC em mulheres associado a ocorrência mais precoce de SOC e a fenômeno sensorial que antecede compulsão
Shashidhara et al. (2015)	N = 396	Estudo Transversal	TOC-TB associada a prejuízo funcional importante em pacientes TB do tipo 1
Zutshi et al. (2007)	N = 106	Estudo Transversal	Paciente com TOC-TB e TOC sem TB não apresentaram diferença estatística na idade média de início dos SOC
Domingues-Casto et al. (2019)	N = 995	Estudo Transversal	Comorbidade TOC-TB relacionada a sintomas clínicos mais graves
Chen and Dilsaver (1995)	N= 6622	Estudo Transversal	Idade média para início da doença é a mesma para o TOC e o TB quando comórbidos

Autor	Tamanho da amostra	Método	Resultado
Dilsaver et al. (2006)	N = 313	Estudo Transversal	Pacientes com TOC-TB com maior probabilidade de apresentarem ideação suicida comparativamente a pacientes com TOC sem TB
Marazziti et al. (2005)	N = 26	Estudo aberto	A olanzapina é uma opção válida no tratamento na comorbidade TOC-TB refratária
Pfanner et al. (2000)	N = 20	Estudo aberto	Risperidona parece ser efetiva como adjuvante em pacientes com TOC refratário
Poyurovsky (2021)	N = 11	Revisão de prontuário	Uso de quetiapina como adjuvante aos ISRS associada a melhora sintomatológica em pacientes com TB-TOC em episódios depressivos
Amerio and Odone (2018)	N = 1	Relato de caso	Aripiprazol pode ser útil como adjuvante no tratamento de manutenção da comorbidade TOC-TB
Lai et al. (2016)	N = 1	Relato de caso	Aripiprazol pode ser útil como adjuvante nos pacientes TB-TOC com pouca resposta ao uso de estabilizadores de humor
Uguz (2010)	N = 3	Relato de caso	Aripiprazol possivelmente útil no tratamento da comorbidade TOC-TB
Petrikis et al. (2004)	N = 1	Relato de caso	Olanzapina associada a redução de SOC em paciente com TB
Herstowska e Cubala (2013)	N = 1	Relato de caso	Benefício com uso de escitalopram com divalproato na comorbidade TOC-TB
Amerio et al. (2015)	N = 1	Relato de caso	Benefício com uso de citalopram com valproato na comorbidade TOC-TB
Baer et al. (1985)	N = 2	Relato de caso	Terapia comportamental associada a melhora sintomatológica dos SOC após estabilização adequada do humor
Chang et al. (2009)	N = 1	Relato de caso	Estimulação cerebral profunda associada a melhora aguda dos SOC em paciente com TB-TOC
Rask et al. (2017)	N = 1	Relato de caso	ECT associada a melhora no tratamento de episódio maníaco em paciente com TB-TOC

Siglas: TOC (transtorno obsessivo-compulsivo) – TB (transtorno bipolar)

Discussão

Apesar da ocorrência concomitante do TOC e do TB ser frequente, a maioria dos pacientes com TB-TOC apresenta SOC exclusivamente durante os episódios de humor (curso episódico dos SOC), ou piora marcante dos SOC

durante estes episódios [15, 36–38]. Os episódios depressivos e mistos são, comparativamente aos episódios maníacos, especialmente associados à ocorrência de SOC.

Recomenda-se que pacientes apresentando sintomas de humor e SOC sejam questionados sobre a presença de SOC durante os períodos prévios de eutimia. Os pacientes que reportarem SOC mesmo durante períodos prévios de eutimia devem ser questionados sobre possível exacerbação dos SOC durante os episódios de humor.

Não há consenso sobre a validade diagnóstica da comorbidade. Os dados sobre o curso de doença (início ou exacerbação dos SOC frequentemente associados à ocorrência de sintomas de humor) sugerem que, na maioria dos pacientes que preenchem critérios para TB-TOC, não existiriam duas entidades nosológicas distintas [13]. Contudo, os estudos sobre a validade diagnóstica são limitados. Ademais, os dados sobre fenomenologia, hereditariedade e marcadores biológicos, potencialmente úteis na discussão sobre a validade diagnóstica, são inconclusivos.

O TB-TOC parece estar associado a características clínicas distintas em comparação com o TB e o TOC não comórbidos. A comorbidade pode estar associada a maior número de episódios depressivos e a maior incidência de obsessões com conteúdo de simetria, de agressão, religiosas e de acumulação, entre outras características clínicas particulares.

A estabilização do humor deve ser o objetivo principal no manejo de pacientes com TB-TOC. O uso de estabilizadores de humor é a principal estratégia de tratamento, com destaque para o uso do lítio e dos anticonvulsivantes [7]. A associação de estabilizadores de humor é frequentemente necessária. Apesar da relevância da comorbidade, o número de estudos sobre o tratamento da condição ainda é insatisfatório. Adicionalmente, a maioria dos estudos disponíveis apresentam limitações metodológicas importantes. Com frequência, os dados sobre o tratamento do TB-TOC se baseiam em relatos de caso ou em estudos transversais com avaliações retrospectivas.

Os dados sugerem que o TB-TOC pode estar associado a maior incidência de episódios maníacos induzidos pelo uso de antidepressivos. O uso rotineiro de antidepressivos convencionais deve ser desencorajado, especialmente em pacientes com histórico de sintomas maníacos induzidos por antidepressivos. No manejo dos casos resistentes aos de

estabilizadores de humor, a adição de ASGs merece ser considerada. Entre as opções de ASGs, o aripiprazol parece ser a principal opção de potencialização [8, 21–24]. A olanzapina, a quetiapina e a risperidona também aparecem como possíveis opções [26, 29]. Não foram encontrados dados em relação a outros ASGs como, por exemplo, a lurasidona. A adição de ASGs deve ocorrer preferencialmente à prescrição de antidepressivos.

Outras estratégias de potencialização ao ASGs parecem ser úteis como, por exemplo, a memantina e o uso de terapias comportamentais [32, 33]. Os estudos envolvendo estimulação cerebral profunda e ECT, apesar de limitados, apresentam resultados relevantes sobre potenciais estratégias terapêuticas. [34, 35].

Aconselha-se que os pacientes com TB-TOC sejam cuidadosamente monitorados quanto à presença de comportamento suicidas. O TB-TOC parece estar associado a maior incidência de comportamentos suicidas, incluindo ideação suicida e tentativas de suicídio [10, 17, 18].

Em geral, o número de estudos sobre o TB-TOC ainda é limitado. Mais estudos com metodologia adequada são necessários, especialmente sobre estratégias terapêuticas.

Conclusão

A comorbidade TB-TOC está associada a impacto clínico significativo. Pacientes com TB-TOC podem apresentar maior número de episódios depressivos. Além disso, a comorbidade foi associada à ocorrência de SOC com características clínicas diferentes das apresentadas pelos pacientes sem a comorbidade. Os dados sobre a validade diagnóstica do TB-TOC comórbido são inconclusivos. A prevalência da comorbidade é relevante. Os dados sobre o tratamento do TB-TOC sugerem que a estabilização do humor deve ser o primeiro objetivo. O uso de ASGs tem figurado como uma importante estratégia de potencialização para o tratamento dos casos resistentes. Outras estratégias terapêuticas de potencialização, como, por exemplo, memantina, terapias comportamentais, ECT e estimulação cerebral profunda, parecem promissoras. Entretanto, estudos adicionais são necessários. Pacientes com TOC-TB devem ser questionados em relação à ocorrência de pensamentos suicidas. Os dados sugerem que a comorbidade pode estar associada ao aumento do risco de suicídio.

Novos estudos visando ampliar conhecimentos sobre a fenomenologia, a hereditariedade e os marcadores biológicos são fundamentais para um maior esclarecimento quanto à validade diagnóstica da comorbidade TB-TOC. Ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo-cego, com amostras adequadas são necessários para o desenvolvimento de tratamentos com melhor nível de evidência científica para a comorbidade.

Referências

1. Amerio A, Stubbs B, Odone A, Tonna M, Marchesi C, Ghaemi SN. The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015;186:99–109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.005> - PMid:26233320
2. Jeon S, Baek JH, Yang SY, Choi Y, Ahn SW, Ha K, Hong KS. Exploration of comorbid obsessive-compulsive disorder in patients with bipolar disorder: the clinic-based prevalence rate, symptoms nature and clinical correlates. *J Affect Disord.* 2018;225:227–33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.012> PMid:28841485
3. Domingues-Castro MS, Torresan RC, Shavitt RG, Fontenelle LF, Ferrão YA, Rosário MC, Torres AR. Bipolar disorder comorbidity in patients with obsessive-compulsive disorder: prevalence and predictors. *J Affect Disord.* 2019;256(June):324–30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.018> - PMid:31201983
4. Timpano KR, Rubenstein LM, Murphy DL. Phenomenological features and clinical impact of affective disorders in OCD: a focus on the bipolar disorder and ocd connection. *Depress Anxiety.* 2012;29(3):226–33. <https://doi.org/10.1002/da.20908> PMid:22109969 - PMCID:PMC3322278
5. Del Casale A, Sorice S, Padovano A, Simmaco M, Ferracuti S, Lamis DA, Rapinesi C, Sani G, Girardi P, Kotzalidis GD, Pompili M. Psychopharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(8):710–36. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180813155017> PMid:30101713 - PMCID:PMC7059159

6. Bunney W, Murphy D, Goodwin F, Borge G. The switch process from depression to mania: relationship to drugs which alter brain amines. *Lancet*. 1970;295(7655):1022–7.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)91151-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)91151-7)
7. Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2014;166:258–63.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.026> - PMID:25012439
8. Amerio A, Maina G, Ghaemi SN. Updates in treating comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2019;256(June):433–40.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.015> - PMID:31234022
9. Goes FS, McCusker MG, Bienvenu OJ, MacKinnon DF, Mondimore FM, Schweizer B, DePaulo Jr JR, Potash JB. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2012;42(7):1449–59.
<https://doi.org/10.1017/S0033291711002637> - PMID:22099954
PMCID:PMC3643205
10. Kazhungil F, Cholakottil A, Kattukulathil S, Kottelassal A, Vazhakalayil R. Clinical and familial profile of bipolar disorder with and without obsessive-compulsive disorder: an Indian study. *Trends Psychiatry Psychother*. 2017;39(4):270–5.
<https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0061> - PMID:29267510
11. Koyuncu A, Tükel R, Özyildirim I, Meteris H, Yazici O. Impact of obsessive-compulsive disorder comorbidity on the sociodemographic and clinical features of patients with bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2010;51(3):293–7.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2009.07.006> - PMID:20399339
12. Amerio A, Tonna M, Odone A, Stubbs B, Ghaemi SN. Course of illness in comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder patients. *Asian J Psychiatr*. 2016;20(2016):12–4.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.01.009> - PMID:27025465

- ↑↑
↑↑ 13. Amerio A, Odone A, Liapis CC, Ghaemi SN. Diagnostic validity of
↑↑ comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a
↑↑ systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(5):343–58.
↑↑ <https://doi.org/10.1111/acps.12250> - PMID:24506190
- ↑ 14. Shashidhara M, Sushma BR, Viswanath B, Math SB, Janardhan Reddy YC. Comorbid obsessive compulsive disorder in patients with bipolar-I disorder. *J Affect Disord*. 2015;174:367–71.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.019> - PMID:25545603
- ↑
↑
↑ 15. Zutshi A, Kamath P, Reddy YCJ. Bipolar and nonbipolar
↑ obsessive-compulsive disorder: a clinical exploration. *Compr Psychiatry*. 2007;48(3):245–51.
↑ <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.12.005> - PMID:17445518
- ↑ 16. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res*. 1995;59(1–2):57–64. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(95\)02752-1](https://doi.org/10.1016/0165-1781(95)02752-1)
- ↑
↑ 17. Amerio A. Suicide risk in comorbid bipolar disorder and
↑ obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *Indian J Psychol Med*. 2019;41(2):133–7.
https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_367_18 - PMID:30983660
PMCID:PMC6436414
- ↑ 18. Dilsaver SC, Akiskal HS, Akiskal KK, Benazzi F. Dose-response relationship between number of comorbid anxiety disorders in adolescent bipolar/unipolar disorders, and psychosis, suicidality, substance abuse and familiarity. *J Affect Disord*. 2006;96(3):249–58. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.07.008> - PMID:16904187
- ↑ 19. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V., Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar*

Disord. 2018;20(2):97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609> - PMid:29536616 PMCID:PMC5947163

- ↑
↑
↑
↑
20. Perugi G, Cristina T, Franco F, Traverso MC, Hantouche E, Akiskal HS. Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. J Clin Psychiatry. 2002;63(12):1129–34. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1207> - PMid:12523872
- ↑
↑
21. Amerio A, Odone A. Aripiprazole augmentation in treating comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. Gen Psychiatry. 2018;31(3). <https://doi.org/10.1136/gpsych-2018-100007> - PMid:30582130 - PMCID:PMC6234965
- ↑
22. Lai J, Lu Q, Zhang P, Xu T, Xu Y, Hu S. Aripiprazole augmentation in managing comorbid obsessive-compulsive disorder and bipolar disorder: a case with suicidal attempts. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:87–90. <https://doi.org/10.2147/NDT.S122316> PMid:28096676 - PMCID:PMC5207469
- ↑
23. Uguz F. Successful treatment of comorbid obsessive-compulsive disorder with aripiprazole in three patients with bipolar disorder. Gen Hosp Psychiatry. 2010;32(5):556–8. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2010.07.004> - PMid:20851277
- ↑
↑
24. Sahraian A, Ehsaei Z, Mowla A. Aripiprazole as an adjuvant treatment for obsessive and compulsive symptoms in manic phase of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2018;84(March):267–71. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.014> - PMid:29544694
- ↑
25. Marazziti D, Pfanner C, Dell’Osso B, Ciapparelli A, Presta S, Corretti G, Di Nasso E, Mungai F, Dell’osso L. Augmentation strategy with olanzapine in resistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study. J Psychopharmacol. 2005;19(4):392–4. <https://doi.org/10.1177/0269881105053299> - PMid:15982994

26. Petrikis P, Andreou C, Bozikas Vasilis, Karavatos A. Effective use of olanzapine for obsessive-compulsive symptoms in a patient with bipolar disorder. *Can J Psychiatry*. 2004;49(8):572–3.
<https://doi.org/10.1177/070674370404900812> - PMID:15453108
27. Sahraian A, Ghahremanpouri B, Mowla A. Is quetiapine effective for obsessive and compulsive symptoms in patients with bipolar disorder? A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *CNS Spectr*. 2021:1-5.
<https://doi.org/10.1017/S1092852921000572> - PMID:34027853
28. Poyurovsky M, Weizman A. Quetiapine for bipolar depressive episode in obsessive-compulsive disorder patients maintained on selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Clin Neuropharmacol*. 2021;44(4):123–5.
<https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000456> - PMID:33811191
29. Pfanner C, Marazziti D, Dell’Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Cassano GB. Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15(5):297–301.
<https://doi.org/10.1097/00004850-200015050-00007> - PMID:10993132
30. Herstowska M, Cubała WJ. Escitalopram efficacy in obsessive-compulsive disorder comorbid with bipolar disorder. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci*. 2013;26:115–116.
<https://doi.org/10.5350/DAJPN2013260115>
31. Amerio A, Tonna M, Odone A, Stubbs B, Ghaemi SN. Treatment of comorbid bipolar disorder and anxiety disorders: a great challenge to modern psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;50(7):699–700. <https://doi.org/10.1177/0004867415617839>
PMid:26619897
32. Sahraian A, Jahromi LR, Ghanizadeh A, Mowla A. Memantine as an adjuvant treatment for obsessive compulsive symptoms in manic phase of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(2):246–9.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000651> - PMID:28099183

33. Baer L, Minichiello WE, Jenike MA. Behavioral treatment in two cases of obsessive-compulsive disorder with concomitant bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1985;142(3):358–60. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.3.358> - PMid:3970279
34. Chang CH, Chen SY, Hsiao YL, Chen SJ, Tsai ST, Chang CH, Yu-Yin Y, Hsin-Chi T. Hypomania-like syndrome induced by deep brain stimulation of bilateral anterior limbs of the internal capsules. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009;33(5):906–7. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.001> - PMid:19356739
35. Rask O, Suneson K, Holmström E, Bäckström B, Johansson BA. Electroconvulsive therapy for manic state with mixed and psychotic features in a teenager with bipolar disorder and comorbid episodic obsessive-compulsive disorder: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1508-8> PMid:29228982 - PMCID:PMC5725801
36. Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Lensi P, Ravagli S, Cassano G. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 1997;46(1):15–23. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)00075-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)00075-X)
37. Mahasuar R, Janardhan Reddy YC, Math SB. Obsessive-compulsive disorder with and without bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(5):423–33. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02247.x> - PMid:21851451
38. Raşit T, Serap Batmaz O, Ilker O, Banu A, Erhan E, Atiye S, Alyanak F, Atlı H. Comparison of clinical characteristics in episodic and chronic obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2007;24(4):251–5. <https://doi.org/10.1002/da.20234> - PMid:17006935
39. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1970;126(7):983–7. <https://doi.org/10.1176/ajp.126.7.983> PMid:5409569

40. Ozdemiroglu F, Sevincok L, Sen G, Mersin S, Kocabas O, Karakus K, Vahapoglu F. Comorbid obsessive-compulsive disorder with bipolar disorder: a distinct form. *Psychiatry Res.* 2015;230(3):800–5.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.002> - PMID:26561371
41. Tükel R, Meteris H, Koyuncu A, Tecer A, Yazıcı O. The clinical impact of mood disorder comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(4):240–5.
<https://doi.org/10.1007/s00406-006-0632-z> - PMID:16683062
42. Issler CK, Amaral JAMS, Tamada RS, Schwartzmann AM, Shavitt RG, Miguel EC, Lafer B. Clinical expression of obsessive-compulsive disorder in women with bipolar disorder. *Brazilian J Psychiatry.* 2005;27(2):139–42. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000200013> - PMID:15962140
43. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, McMurrich S, Grandin L, Nierenberg AA. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry.* 2005;58(7):554–61.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.010> - PMID:16112654
44. Cederlöf M, Lichtenstein P, Larsson H, Boman M, Rück C, Landén M, Mataix-Cols D. Obsessive-compulsive disorder, psychosis, and bipolarity: a longitudinal cohort and multigenerational family study. *Schizophr Bull.* 2015;41(5):1076–83.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu169> - PMID:25512596
PMCID:PMC4535627
45. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, Klaver JM, Charney DS, Manji HK, Drevets WC. Serotonin transporter binding in bipolar disorder assessed using [11C]DASB and positron emission tomography. *Biol Psychiatry.* 2006;60(3):207–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.005>
PMid:16875929



Flávio Nascimento



[ORCID](#)



Carolina Garcia Olmos Calil

[ORCID](#)



Vinícius Boaventura

[ORCID](#) [Lattes](#)



Elie Cheniaux

[ORCID](#) [Lattes](#)



Leonardo Rodrigo Baldaçara

[ORCID](#) [Lattes](#)



Alexandre Paim Diaz

[ORCID](#)

[Lattes](#)



Marsal Sanches

[ORCID](#)

[Lattes](#)