

# Comorbidade com transtornos de ansiedade em transtorno bipolar

## Anxiety disorders comorbidity in bipolar disorder

Cilly Klüger Issler,<sup>a</sup> Marcia Kauer Sant'Anna,<sup>b</sup> Flavio Kapczinski<sup>b</sup> e Beny Lafer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>PROMAN - Projeto de Assistência e Pesquisa em Transtorno Bipolar do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

<sup>b</sup>Laboratório de Psiquiatria Experimental, Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

### Resumo

Comorbidade elevada de transtornos de ansiedade em bipolares é freqüentemente relatada em estudos epidemiológicos e clínicos. A associação tem implicações importantes no diagnóstico, evolução clínica, tratamento e prognóstico do transtorno bipolar, que são apresentadas nesta revisão.

**Descritores:** Transtorno bipolar; Transtornos da ansiedade; Diagnóstico duplo/Psiquiatria

### Abstract

High comorbidity between bipolar and anxiety disorders is frequently described in epidemiological and clinical studies. This association has important implications for diagnoses, clinical outcome, therapeutic intervention and prognoses of bipolar disorder that are presented in this review.

**Keywords:** Bipolar disorder; Anxiety disorders; Diagnosis, dual/Psychiatry

### Introdução

Relatos que datam de 460-337 a.C. já descreviam quadros psicopatológicos como "Mania disfórica-irritada" e "Depressão agitada", ressaltando a importância da inquietação e irritabilidade presentes nos quadros de alteração do humor.<sup>1</sup> Kraepelin em 1921, descreveu a ansiedade como um sintoma que pode estar presente em quadros de mania ou depressão. Em seus relatos dos estados mistos denominou "Mania depressiva ou ansiosa" quadros em que os sintomas ansiosos eram proeminentes, descrevendo um "humor ansiosamente desesperado".<sup>2</sup> Descreveu também os aspectos ansiosos na depressão, que chamou de "depressão excitada", com grande inquietação, humor ansioso e irritável. Apesar disso, até alguns anos atrás, apenas a comorbidade de depressão unipolar com transtornos de ansiedade (TAns) era valorizada. Estudos mais recentes mostraram que, ao lado dos transtornos por uso de substâncias psicoativas, transtornos ansiosos têm prevalência elevada em bipolares, com "odds ratio" (razão de chances) para transtorno bipolar (TB) maior do que para depressão unipolar (2,38 vs. 0,50).<sup>3</sup>

Em pesquisas clínicas, 24,0% a 79,2% dos bipolares apresentam pelo menos um TAns ao longo da vida, tendo 47% desses diagnóstico de dois ou mais transtornos.<sup>5</sup> Em pacientes psicóticos, incluindo bipolares, deprimidos e esquizoafetivos, a freqüência de comorbidade com TAns encontrada foi de 33,8% para um único transtorno e de 14,3% para dois ou mais.<sup>6</sup> Apesar de resultados conflitantes nas taxas de prevalência e na ordem de freqüência, os TAns mais comuns em TB são transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de pânico (TP) e fobia social (FS).<sup>3-4,7-8</sup>

Goldberg contestou a prevalência elevada de comorbidade entre transtornos de humor e de ansiedade, com o argumento de que a associação provavelmente não é uma medida da freqüência com que duas condições mórbidas independentes coexistem e sim, resultado de um artefato da classificação categorial empregada em psiquiatria, que divide os sintomas psíquicos do pa-

ciente em classes separadas, quando estas deveriam ser agregadas.<sup>9</sup> Freeman et al revisam a literatura, verificando a alta ocorrência de TAns e TB, e sugerem três hipóteses para explicar a associação observada<sup>1</sup>, que, em parte estão de acordo com Goldberg. Podem ser duas entidades distintas que se sobrepõem ao acaso considerando a alta prevalência dessas duas doenças. As doenças podem co-ocorrer porque, apesar de distintas, sua fisiopatologia se sobrepõem em parte. Finalmente, a associação pode dever-se ao fato de terem a mesma fisiopatologia fundamental da desregulação do afeto, sendo diferentes manifestações da mesma anormalidade subjacente. Mais estudos serão necessários para elucidar esses mecanismos envolvidos.

A maior parte dos estudos<sup>1,3-4,7-8</sup> avalia as comorbidades com TAns através dos critérios diagnósticos do DSM-IV ou DSM-III-R (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais).<sup>10</sup> As principais críticas em relação aos estudos que demonstram a associação de TB com TAns residem nos critérios diagnósticos empregados. No transtorno de ansiedade generalizada (TAG), assim como o transtorno do estresse pós-traumático (PTSD), há critérios que se sobrepõem aos de TB.<sup>11</sup> Os aspectos de insônia, distratibilidade, excitabilidade e irritabilidade podem satisfazer requisitos para ambos transtornos numa avaliação menos rigorosa. De modo semelhante, as escalas empregadas nas avaliações de sintoma e melhora, como a Hamilton Ansiedade e a Hamilton Depressão, se sobrepõem, especialmente nos itens que se referem à insônia e aos sintomas somáticos. Outra dificuldade diagnóstica associada aos sintomas ansiosos no TB, especialmente os mais leves, é a semelhança do quadro clínico com características de personalidade borderline. Apesar de controverso, muitos autores acreditam que comportamentos atribuídos inicialmente a alterações de personalidade podem dever-se a uma grave desregulação do afeto, em que a labilidade do humor e sensibilidade interpessoal ocupam posição central.<sup>12</sup>

À parte algumas críticas, diversos estudos têm relatado a evidente presença de sintomas ansiosos no TB,<sup>13-14</sup> mesmo que não

preenchem critérios para um transtorno específico. Os sintomas subsindrômicos vêm adquirindo importância mais recentemente,<sup>15</sup> sendo ressaltados em artigos que tratam do espectro bipolar.<sup>16</sup> Estes enfatizam os sintomas leves ou "não clássicos" da bipolaridade que podem ter repercussão no tratamento e prognóstico dos pacientes, especialmente nos casos em que há coexistência de ansiedade e depressão ou impulsividade.<sup>16</sup> A qualidade de vida e o grau de funcionamento estão entre os principais desfechos afetados pelos sintomas não controlados.<sup>17</sup> Pacientes com TAns também podem apresentar maior oscilação subsindrômica de humor que indivíduos normais,<sup>18</sup> assim como também a prevalência de TB em pacientes com TP e FS é mais elevada do que na população geral.<sup>1,4,19</sup>

Os pacientes bipolares que têm comorbidades com TAns parecem apresentar características clínicas de maior gravidade. Pesquisas sugerem a associação dos sintomas ansiosos com pior prognóstico, maior índice de tentativas de suicídio e resposta diferente aos estabilizadores do humor.<sup>13-14</sup> Young et al,<sup>13</sup> em um estudo que incluiu 81 pacientes com TB, encontrou que 24% desses apresentavam alto nível ansiedade. Esse grupo apresentava mais tentativas de suicídio, mais abuso de álcool e respondeu pior ao lítio. Em outro estudo,<sup>14</sup> os pacientes com TB em episódio maníaco, depressivo ou misto que apresentavam sintomas ansiosos comórbidos atuais ou passados levaram mais tempo e necessitaram um maior número de medicações para atingir remissão dos sintomas. Em estudo com pacientes psicóticos, incluindo bipolares, deprimidos e esquizoafetivos, aqueles com múltiplos diagnósticos de TAns associados apresentaram maior intensidade dos sintomas e mais abuso de estimulantes.<sup>6</sup>

Contudo, o tratamento dos sintomas de ansiedade no TB ainda é controverso e pouco estudado, resultado da freqüente exclusão dos pacientes com comorbidades de estudos controlados.

### Transtorno obsessivo-compulsivo

Pesquisas epidemiológicas mostraram prevalências de TOC em bipolares na faixa de 14,6% a 21%, taxa até 8,1 vezes maior que a esperada para a população geral.<sup>8,20</sup> Estudos clínicos diagnosticaram a associação de TOC em 1,55%<sup>21</sup> até 35,1%<sup>22</sup> dos bipolares. A maioria dos trabalhos encontra percentuais acima de 10%<sup>23-27</sup> e as prevalências variam conforme o tipo de casuística – pacientes ambulatoriais ou internados, eutímicos, deprimidos ou psicóticos, oriundos de centros de atenção primária ou clínicas especializadas – e os instrumentos diagnósticos empregados. Trabalhos clínicos não registraram diferença na prevalência de TOC em TB I ou II, porém, o número de pacientes com TB II pesquisados foi pequeno.<sup>4-5,22</sup>

Investigações familiares também revelaram associação entre TB e TOC. Coryell et al<sup>21</sup> constataram esse transtorno em, respectivamente, 2,7% e 5,3% dos familiares de pacientes com TB II e TB I, comparado a 0,8% em parentes de probandos não bipolares. Outro estudo<sup>28</sup> encontrou prevalência igual de mania, de 2,3%, em famílias com probandos portadores de TB ou de TOC. Nestadt et al,<sup>29</sup> no entanto, verificaram prevalência maior de todos os transtornos de ansiedade e de humor, com exceção de TB, em familiares de pacientes com TOC do que em familiares de controles normais.

Existem, ainda, indícios de que haja uma tríplice associação entre TB, TP e TOC. O estudo *Epidemiologic Catchment Área* (ECA),<sup>8</sup> o percentual de TOC em TB foi de 16,7% na ausência de TP e de 37,1% na presença deste. Em pacientes com TOC, Perugi et al<sup>30</sup> observaram 37,0% de TP nos casos com comorbidade de TB e 22,1% na comorbidade com depressão unipolar.

Há poucas informações sobre o curso clínico do TB em pacientes com comorbidade com TOC. Alguns autores<sup>25,31</sup> descreve-

ram que a associação ocorre preferencialmente em bipolares que apresentam estados mistos, sendo que Strakowsky et al<sup>25</sup> sugerem que a co-ocorrência dos transtornos reflita mais uma variabilidade de expressão do TB do que um TOC por si só. Krüger et al<sup>32</sup> só encontraram TOC em casos do sexo masculino, portadores de TB II e que haviam sido internados para tratamento de depressão, os quais apresentaram menor número total de episódios, porém, mais tentativas de suicídio do que os demais. Estudos comparando pacientes com TOC em comorbidade com TB ou com depressão unipolar encontraram, nos bipolares, instalação mais precoce dos sintomas obsessivo-compulsivos, curso mais episódico do TOC, maior comorbidade com abuso de álcool, psicoestimulantes e sedativos e com TP-agorafobia, assim como número mais elevado de episódios depressivos.<sup>30</sup>

Issler et al<sup>33</sup> constataram número mais elevado de episódios depressivos e de fases afetivas crônicas e sintomas residuais em mulheres com comorbidade de TB com TOC do que naquelas sem TOC. O grupo com comorbidade TB com TOC apresentou mais freqüentemente presença de algum episódio de mania ou hipomania induzidos por antidepressivo, associação mais elevada com transtornos de ansiedade como um todo, bulimia ou transtorno alimentar de compulsão periódica, transtornos de tiques e de impulso, além de maior número de comorbidades por paciente, confirmando a hipótese de autores que sugerem que a existência de um transtorno comórbido aumenta o risco de ter duas, três ou mais comorbidades.<sup>34-35</sup>

A comorbidade com TOC implica em dificuldades no manejo clínico do TB. Perugi et al<sup>30</sup> recomendam que, nestes casos, se priorize o controle dos sintomas de humor aos obsessivo-compulsivos. No entanto, a persistência de sintomas obsessivo-compulsivos pode contribuir para a cronificação de episódios depressivos,<sup>36</sup> o que agrava o curso do TB. As medicações mais eficazes para TOC, clomipramina e inibidores de recaptação de serotonina, além do potencial para indução de mania e estados mistos, podem levar à ciclagem rápida.<sup>12</sup> Não há comprovação de eficácia de nenhum estabilizador de humor no controle do TOC. Estudos abertos ou relatos de casos descrevem alguma eficácia de lítio,<sup>37-39</sup> divalproato<sup>40-41</sup> e carbamazepina<sup>42-43</sup> no controle de sintomas obsessivo-compulsivos. Curiosamente, Swartz & Shen<sup>44</sup> descreveram quatro casos com TOC de instalação aguda e curso episódico que não responderam a tratamento com antidepressivos, mas mesmo não apresentando sintomas depressivos, beneficiaram-se com uso de lítio ou ECT. Comparando o bom resultado terapêutico obtido com a reduzida eficácia dessas abordagens em TOC típico, de instalação gradual e curso crônico, os autores sugeriram que TOC de curso episódico talvez consista em uma expressão atípica de TB.<sup>44-45</sup>

Diversos trabalhos sobre tratamento de TOC refratário abordam a associação de antidepressivos a antipsicóticos atípicos para aumento de eficácia. Estudo duplo-cego controlado recente<sup>46</sup> administrou olanzapina ou placebo para um grupo de 26 pacientes que não haviam respondido a inibidores de recaptação de serotonina e obteve melhora significativa em 46% dos casos. Há estudos abertos e relatos de casos que mostraram melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos com associação de outros antipsicóticos atípicos, como amisulpride,<sup>47</sup> quetiapina<sup>48-49</sup> e risperidona.<sup>50-51</sup> Contraditoriamente, existem também descrições de indução de sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos.<sup>52</sup>

Em função do exposto, a terapêutica mais adequada para pacientes com comorbidade de TB e TOC parece consistir na estabilização do humor através da combinação de lítio, anti-compulsivos e, possivelmente, antipsicóticos atípicos, em associação com terapia cognitivo-comportamental, sabidamente eficaz para o controle dos sintomas obsessivo-compulsivos.<sup>53-54</sup>

Se, ainda assim, for necessário usar antidepressivos, deve-se dar preferência àqueles com baixo potencial de indução de mania.<sup>12</sup>

### Transtorno do pânico

Estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado uma clara relação entre TB e TP. Os dados de prevalência de TP em portadores de TB são altos, desde 33%,<sup>19</sup> 25%,<sup>55</sup> até 10%,<sup>56</sup> dependendo da população avaliada, podendo chegar a 36% em pacientes com depressão bipolar.<sup>3</sup> A prevalência de TP no TB é superior em relação à prevalência na depressão unipolar ou em relação a população em geral, como mostram os dados do ECA,<sup>7</sup> em que o TP foi diagnosticado em 20,8% dos pacientes com TB, enquanto nos deprimidos e na população em geral estava presente em apenas 10% e 0,8%, respectivamente. Angst<sup>57</sup> encontrou associação significativa com TP e com fobia social (FS) em indivíduos com hipomania, definida segundo os critérios do DSM-IV, ou com hipomania breve recorrente (quadro recorrente com duração entre 1 e 3 dias). Por outro lado, pacientes com transtorno do pânico também apresentam altas taxas de TB, de 5,8%<sup>39</sup> até 23,1%, se incluídos pacientes com ciclotimia.<sup>58</sup>

A ligação entre TB e TP também tem sido demonstrada através de estudos genéticos.<sup>59-60</sup> MacKinnon et al,<sup>61</sup> em 2002, estudaram 203 famílias com TB e demonstraram que a história familiar de TB é fator de risco para TP. Essa idéia também foi reforçada por Doughty et al,<sup>62</sup> que avaliaram 109 famílias bipolares e confirmaram os dados de que o TP é primariamente associado com transtorno afetivo em famílias que têm história de TB. Esse achado clínico é corroborado por estudos de neuroquímica, que encontraram a associação de comorbidade com TP e marcadores no braço longo cromossomo 18 em pacientes com TB.<sup>22</sup> Rondo et al<sup>63</sup> encontraram diferença significativa nos polimorfismos de enzimas relacionadas aos neurotransmissores, especialmente a serotonina, entre o grupo de bipolares com TP comórbido e no grupo com TB sem TP.

Dessa forma, é possível pensar em um subtipo de TB associado ao TP que parece ter algumas diferenças na apresentação clínica. Pacientes com TB e TP comórbido apresentaram menor capacidade de percepção de sua doença (*insight*), diferentemente dos pacientes com TOC e/ou FS associados.<sup>64</sup> Os pacientes com TB, em episódio maníaco, deprimido ou misto, que apresentavam sintomas ansiosos comórbidos atuais ou passados levaram mais tempo para atingir remissão dos sintomas, relataram efeitos colaterais mais severos e aqueles que apresentaram ataques de pânico não atingiram remissão completa.<sup>14</sup>

O dilema em relação ao tratamento do TP em bipolares é semelhante àquele referido para pacientes com TOC. A eficácia antipânico de medicações antidepressivas, como tricíclicos e inibidores seletivos da recaptção de serotonina, é semelhante. No entanto, esses últimos estão associados com menor taxa de indução de mania, sendo usados preferencialmente quando há comorbidade com TB.<sup>65</sup> Estudos preliminares mostraram eficácia de divalproato de sódio,<sup>66-68</sup> especialmente quando há ciclagem rápida;<sup>65</sup> e gabapentina<sup>69-70</sup> no controle de sintomas de pânico, o que pode representar uma alternativa ao uso de antidepressivos nestes casos. Frente a estas dificuldades, destaca-se a importância da associação de terapia cognitivo-comportamental para tratamento destes pacientes. Bowen & D'Arcy,<sup>71</sup> comparando pacientes com TP com ou sem sintomas de hipomania, verificaram que a presença destes não compromete a eficácia da terapia para o pânico.

### Fobia social

Estudos epidemiológicos descreveram comorbidade de FS em 5,9%<sup>7</sup> a 47,1%<sup>19</sup> dos indivíduos com TB, com percentuais mais elevados em portadores de TB II7 ou hipomanias breves recor-

rentes.<sup>57</sup> Trabalhos clínicos encontraram prevalências ao longo da vida de FS em 13,6%<sup>27</sup> a 33,3%<sup>33</sup> dos bipolares.

Há estudos que sugerem a existência de subtipos de FS de acordo com a presença de alterações do humor. Himmelhoch<sup>72</sup> observou que 14 entre 18 fóbicos sociais que responderam bem a tratamento com inibidores de monoamino-oxidase desenvolveram quadros de hipomania. O autor discute a possível associação do mecanismo da desinibição da mania e da inibição e ansiedade na depressão com as bases da FS e sugere que um subgrupo de pacientes fóbicos pertenceria ao espectro bipolar com maior probabilidade de apresentar excessiva desinibição com o tratamento, que parece manifestar-se apenas após o uso de antidepressivo.

Este subgrupo também é percebido por Perugi et al,<sup>73</sup> que relatam maior susceptibilidade de uma porcentagem de pacientes fóbicos aos efeitos euforizantes do álcool.<sup>73</sup> Na amostra avaliada, 22% dos pacientes com FS apresentavam abuso de álcool e o diagnóstico de TB II foi encontrado exclusivamente nestes pacientes, assim como história familiar de bipolaridade. Os autores ponderam que o abuso de álcool, nestes casos, pode relacionar-se mais à diátese bipolar do que à FS em si. Descrevem observação de que em fóbico-sociais sem TB o álcool não reduz a ansiedade social e que a desinibição e melhora na socialização que bipolares com FS apresentam podem ser mediadas pelo aumento da autoconfiança resultante da hipomania desencadeada pelo álcool. Na população de pacientes com abuso de álcool também é alta a prevalência de TB e transtornos de ansiedade em geral.<sup>74</sup>

Em pacientes com FS, a comorbidade com TB II parece ter como conseqüências principais a gravidade e generalização dos sintomas de FS, múltiplas comorbidades e associação com abuso de álcool.<sup>73</sup> Na maioria dos pacientes com FS observados em estudo retrospectivo, o quadro de ansiedade precedeu o início do TB. Além disso, esses pacientes apresentaram mais frequentemente início precoce, grave incapacitação por FS generalizada e personalidade evitativa.<sup>12</sup>

### Transtorno do estresse pós-traumático

Em pesquisa epidemiológica foi encontrada prevalência ao longo da vida de 38,8% de transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) em indivíduos com TB I.<sup>57</sup> Estudos clínicos relataram prevalências desta comorbidade em 7 a 21% dos bipolares.<sup>4,25,33</sup> Indivíduos com TEPT também têm risco aumentado de apresentar TB, além de outras comorbidades de ansiedade.<sup>75</sup>

Mueser et al<sup>76</sup> avaliaram a prevalência de TEPT em 275 pacientes com TB e esquizofrenia, e encontraram 43% de TEPT, chamando a atenção que 98% apresentavam história de evento traumático. Pacientes com história de trauma tendem a ter sintomas mais graves, mais uso de substâncias psicoativas e maior número de hospitalizações.<sup>77</sup> Eventos de vida negativos têm sido associados com desenvolvimento do primeiro episódio de TB e parecem favorecer recaídas, ainda que poucos estudos investiguem a associação.<sup>75,78</sup> Indivíduos que apresentaram eventos de vida negativos graves, avaliados prospectivamente, levaram três vezes mais tempo para obter melhora dos sintomas.<sup>78</sup>

Aplicam-se ao tratamento da comorbidade de TB com TEPT as diretrizes descritas no manejo do TB associado aos demais TAns. Estudos abertos e relatos de casos mostram eficácia de estabilizadores de humor, tanto lítio,<sup>79-80</sup> quanto divalproato,<sup>80-81</sup> como carbamazepina<sup>82-84</sup> no tratamento do TEPT. Caso os sintomas não sejam controlados com estes medicamentos, está indicada a associação com antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina.<sup>85</sup> Benzodiazepínicos também podem ser úteis agudamente, como ansiolíticos ou associados aos estabilizadores de humor para controle da hiperatividade e insônia nos quadros de mania.<sup>86</sup>

### Considerações finais

A comorbidade de TB com transtornos de ansiedade tem implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas. A associação de TB II com transtornos ansiosos muitas vezes pode levar ao diagnóstico errôneo de transtorno de personalidade borderline,<sup>24</sup> resultando em abordagem terapêutica ineficaz. A presença de transtornos de ansiedade em bipolares determina um subgrupo de pacientes com maior frequência de estados mistos, gravidade aumentada e instabilidade de sintomas, além de risco mais elevado de associação com transtornos por uso de substâncias psicoativas<sup>86</sup> e de tentativas de suicídio.<sup>4</sup>

A comparação das prevalências de comorbidades, atuais e ao longo da vida, em bipolares com associação de transtornos ansiosos, mostrou que a prevalência desses não diminui no decorrer do tratamento, como ocorre, por exemplo, com transtornos por uso de álcool e drogas.<sup>88,22</sup> A persistência dos quadros de ansiedade provavelmente reflete a dificuldade no manejo clínico destes casos, uma vez que inibidores de recaptção de serotonina e da monoamino-oxidase, empregados na terapêutica dos transtornos de ansiedade, podem induzir quadros de mania, hipomania ou estado misto. Destaca-se, dessa forma, a importância da associação com terapia cognitivo-comportamental para tratamento dos sintomas de ansiedade. Pacientes com comorbidade de TAns geralmente são excluídos de estudos controlados, o que dificulta uma avaliação mais objetiva do tratamento desses casos.

Finalmente, a comorbidade com Tans é de grande importância na abordagem de bipolares devido a sua prevalência elevada, impacto no curso da doença e por representar um desafio no planejamento de estratégias terapêuticas eficazes. A complexidade das apresentações clínicas e dos padrões de associação entre esses transtornos não permite identificar um único modelo que explique o fenômeno da comorbidade entre humor e ansiedade. O crescente interesse em pesquisa e em estudos clínicos nessa área é fundamental para elucidar a fisiopatologia da desregulação do afeto e, conseqüentemente, propiciar um tratamento para o TB e suas comorbidades mais específico e com evidências mais consistentes.

### Referências

1. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology and treatment issues. *J Affect Disord.* 2002;68(1):1-23. Review.
2. Kraepelin E. *Manic-depressive insanity and paranoia.* Edinburgh: Livingstone; 1921.
3. Pini S, Cassano GB, Simonini E, Savino M, Russo A, Montgomery SA. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord.* 1997;42(2-3):145-53.
4. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2001;158(3):420-6.
5. Henry C, van Den Bulke, D Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(3):331-5.
6. Cassano GB, Pini S, Saettoni M, Dell'Osso L. Multiple anxiety disorder comorbidity in patients with mood spectrum disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry.* 1999;156(3):474-6.
7. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am J Psychiatry.* 1995;152(2):280-2.
8. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res.* 1995;59(1-2):57-64.
9. Goldberg D. A dimensional model for common mental disorders. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996;(30):44-9.

10. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV.* 4<sup>a</sup> ed. Washington: Apa; 1994.
11. Parvin MM, Swartz CM. Mania or anxiety disorders linked to panic disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159(12):2115-6.
12. Perugi G, Tonl C, Akiskal HS. Anxious-bipolar comorbidity. *Diagnostic and treatment challenges.* *Psychiatr Clin North Am.* 1999;22(3):565-83, viii. Review.
13. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1993;29(1):49-52.
14. Feske U, Frank E, Mallinger AG, Houck PR, Fagiolini A, Shear MK, et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2000;157(6):956-62.
15. McQueen GM, Marriott M, Begin H, Robb J, Joffe RT, Young LT. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2003;5(5):349-55.
16. Katzow JJ, Hsu DJ, Nassir Ghaemi S. The bipolar spectrum: a clinical perspective. *Bipolar Disord.* 2003;5(6):436-42.
17. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KI, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(9):807-11.
18. Bowen R, Clark M, Baetz M. Mood swings in patients with anxiety disorders compared with normal controls. *J Affect Disord.* 2004;78(3):185-92.
19. Kessler RC, Rubiow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med.* 1997;27(5):1079-89.
20. Fogarty F, RusseL JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiologic of psychiatric disorders in Edmonton. Mania. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;376:16-23.
21. Coryell W, Endicott J, Andreasen N, Keller M. Bipolar I, bipolar II, and nonbipolar major depression among the relatives of affectively ill probands. *Am J Psychiatry.* 1985;142(7):817-21.
22. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord.* 2001;3(5):253-8.
23. Krüger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1995;34(2):117-20.
24. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, et al. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry.* 1998;39(2):63-71.
25. Strakowski SM, Sax KW, McElroy SL, Keck PE Jr, Hawkins JM, West SA. Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(9):465-71.
26. Yerevanian BI, Koek RJ, Ramdev S. Anxiety disorders comorbidity in mood disorder subgroups: data from a mood disorders clinic. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):167-73.
27. Pini S, Dell'Osso L, Mastrocinque C, Marcacci G, Papasogli A, Vignoli S, et al. Axis I comorbidity in bipolar disorder with psychotic features. *Br J Psychiatry.* 1999;175:467-71.
28. Coryell W. Obsessive-compulsive disorder and primary unipolar depression. Comparisons of background, family history, course, and mortality. *J Nerv Ment Dis.* 1981;169(4):220-4.
29. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, Liang KY, LaBuda M, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(4):358-63.
30. Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, et al. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord.* 1997;46(1):15-23.
31. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry.* 1995;36(3):187-94.
32. Krüger S, Braunig P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2(1):71-4.
33. Issler CK, Amaral JAMS, Tamada RS, Schwartzmann AM, Shavitt RG, Miguel EC, et al. Obsessive-compulsive and bipolar disorder comorbidity: a controlled study. *Fifth International Conference on Bipolar Disorder Pittsburgh, PA, USA 12-14 June 2003: POSTER Bipolar Disord Supplement 2003;5(Supplement 1):55.*

34. Boyd JH, Burke JD Jr, Gruenberg E, Holzer CE 3rd, Rae DS, George LK, et al. Exclusion criteria of DSM-III. A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(10):983-9.
35. Sturt E. Hierarchical patterns in the distribution of psychiatric symptoms. *Psychol Med*. 1981;11(4): 783-92.
36. Zitterl W, Demal U, Aigner M, Lenz G, Urban C, Zapotoczky HG, Zitterl-Eglseder K. Naturalistic course of obsessive compulsive disorder and comorbid depression. *Longitudinal results of a prospective follow-up study of 74 actively treated patients*. *Psychopathology*. 2000;33(2):75-80.
37. Golden RN, Morris JE, Sack DA. Combined lithium-tricyclic treatment of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1988;23(2):181-5.
38. Stern TA, Jenike MA. Treatment of obsessive-compulsive disorder with lithium carbonate. *Psychosomatics*. 1983;24(7):671-3.
39. Rasmussen SA. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1984;141(10):1283-5.
40. Deltito JA. Valproate pretreatment for the difficult-to-treat patient with OCD. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(11):500.
41. Cora-Locatelli G, Greenberg BD, Martin JD, Murphy DL. Valproate monotherapy in an SRI-intolerant OCD patient. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(2):82.
42. Koopowitz LF, Berk M. Response of obsessive compulsive disorder to carbamazepine in two patients with comorbid epilepsy. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9(3):171-3.
43. Joffe RT, Swinson RP. Carbamazepine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1987;22(9):1169-71.
44. Swartz CM, Shen WW. Is episodic obsessive compulsive disorder bipolar? A report of four cases. *J Affect Disord*. 1999;56(1):61-6.
45. McDougle CJ. Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl 12): 11-7. Review.
46. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, Saxena S. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):565-8.
47. Metin O, Yazici K, Tot S, Yazici AE. Amisulpride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(6):463-7.
48. Denys D, van Meegen H, Westenberg H. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(8):700-3.
49. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3):115-9.
50. 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.
51. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(9):423-9.
52. Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulos P, Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(3):333-46. Review.
53. Marks IM. Review of behavioral psychotherapy, I: Obsessive-compulsive disorders. *Am J Psychiatry*. 1981;138(5):584-92. Review.
54. van Balkom AJ, de Haan E, van Oppen P, Spinhoven P, Hoogduin KA, van Dyck R. Cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1998;186(8):492-9.
55. Cassano GB, Pini S, Saettoni M, Rucci P, Dell'Osso L. Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(2):60-8.
56. Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Furedi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):153-62.
57. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):143-51.
58. Bowen R, Clark M, Baetz M. Mood swings in patients with anxiety disorders compared with normal controls. *J Affective Disord*. 2004;78(3):185-92.
59. MacKinnon DF, McMahon FJ, Simpson SG, McInnis MG, DePaulo JR. Panic disorder with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1997;42(2):90-5.
60. MacKinnon DF, Xu J, McMahon FJ, Simpson SG, Stine OC, McInnis MG, DePaulo JR. Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry*. 1998;155(6):829-31.
61. MacKinnon DF, Zandi PP, Cooper J, Potash JB, Simpson SG, Gershon E, et al. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):30-5.
62. Doughty CJ, Elisabeth Wells J, Joyce PR, Olds RJ, Walsh AE. Bipolar-panic comorbidity within bipolar disorder families: a study of siblings. *Bipolar Disorder*. 2004;6(3):245-52.
63. Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S, et al. Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):23-9.
64. Pini S, Dell'Osso L, Amador XF, Mastrocinque C, Saettoni M, Cassano GB. Awareness of illness in patients with bipolar I disorder with or without comorbid anxiety disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37(3):355-61.
65. Sasson Y, Chopra M, Harrari E, Amitai K, Zohar J. Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(2):139-44.
66. Primeau F, Fontaine R, Beauclair L. Valproic acid and panic disorder. *Can J Psychiatry*. 1990;35(3):248-50.
67. Woodman CL, Noyes R Jr. Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(4):134-6.
68. Baetz M, Bowen RC. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can J Psychiatry*. 1998;43(1):73-7.
69. Pollack MH, Matthews J, Scott EL. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(7):992-3.
70. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):467-71.
71. Bowen RC, D'Arcy C. Response of patients with panic disorder and symptoms of hypomania to cognitive behavior therapy for panic. *Bipolar Disord*. 2003;5(2):144-9.
72. Himmelhoch JM. Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):203-13.
73. Perugi G, Frare F, Madaro D, Marenmani I, Akiskal HS. Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection? *J Affect Disord*. 2002;68(1):33-9.
74. Schuckit MA, Tipp JE, Bucholz KK, Nurnberger Jr Jr, Hesselbrock VM, Crowe RR, Kramer J. The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*. 1997;92(10):1289-304.
75. Vieira RM, Gauer GJ. Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de humor bipolar. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(Suppl 1):55-61.
76. Mueser KT, Goodman LB, Trumbetta SL, Rosenberg SD, Osher C, Vidaver R, et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *J Consult Clin Psychol*. 1998;66(3):493-9.
77. Briere J, Woo R, McRae B, Foltz J, Sitzman R. Lifetime victimization history, demographics, and clinical status in female psychiatric emergency room patients. *J Nerv Ment Dis*. 1997;185(2):95-101.
78. Johnson SL, Miller I. Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*. 1997;106(3):449-57.
79. van der Kolk BA. Psychopharmacology. Psychopharmacological issues in posttraumatic stress disorder. *Hosp Community Psychiatry*. 1983;34(8):683-4, 691. Review.
80. Forster PL, Schoenfeld FB, Marmar CR, Lang AJ. Lithium for irritability in post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 1995;8(1):143-9.
81. Fesler FA. Valproate in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(9):361-4.
82. Brodsky L, Doerman AL, Palmer LS, Slade GF, Munasifi FA. Post traumatic stress disorder: an eclectic approach. *Int J Psychosom*. 1990;37(1-4):89-95.
83. Lipper S. PTSD and carbamazepine. *Am J Psychiatry*. 1988;145(10):1322-3.
84. Stewart JT, Bartucci RJ. Posttraumatic stress disorder and partial complex seizures. *Am J Psychiatry*. 1986;143(1):113-4.
85. Davidson JR. Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl 9):29-32. Review.
86. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*. 1994;48(1):25-40. Review.

87. Goodwin RD, Stayner DA, Chinman MJ, Wu P, Tebes JK, Davidson L. *The relationship between anxiety and substance use disorders among individuals with severe affective disorders. Compr Psychiatry.* 2002;43(4):245-52.

88. Sharma V, Mazmanian D, Persad E, Kueneman K. *A comparison of comorbid patterns in treatment-resistant unipolar and bipolar depression. Can J Psychiatry.* 1995; 40(5):270-4.

---

**Correspondência**

Cilly Klüger Issler  
Rua Gandavo, 462  
04023-001 São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: cillykissler@yahoo.com.br

---