



Comorbilidade entre Esquizofrenia e Perturbação Obsessivo-Compulsiva: Uma Revisão

Comorbidity between Schizophrenia and Obsessive-Compulsive Disorder: A Literature Review

Rita Passos^{*,**}, Maria do Céu Ferreira^{***}, Pedro Morgado^{*,**,*}✉

RESUMO:

Introdução: A prevalência de sintomas obsessivo-compulsivos e de perturbação obsessivo-compulsiva em pacientes com esquizofrenia primariamente diagnosticada tem aumentado significativamente nos últimos anos, sendo cada vez maior o número de publicações centradas no tema.

Objetivos: A presente revisão visa analisar os conceitos de esquizofrenia, perturbação obsessivo-compulsiva e a comorbilidade entre ambas as patologias, bem como algumas das características clínicas que permitem distingui-las.

Métodos: Foi realizada uma revisão bibliográfica no PubMed entre 2009-2014, utilizando as expressões: “*Comorbidity between Obsessive-Compulsive Disorder and Schizophrenia*” e “*Schizo-Obsessive Disorder*”.

Resultados e Conclusões: A literatura disponível incide essencialmente na proposta de teorias explicativas para as elevadas comorbilidades entre a esquizofrenia e a perturbação obsessivo-compulsiva – possibilidade de uma

doença ser fator de risco para a outra; existência de fatores de risco comuns; possibilidade de um fármaco administrado para o tratamento de uma doença potenciar a outra – e na distinção entre obsessões e delírios e entre compulsões e ações impelidas pelo delírio, essencial ao estabelecimento de um diagnóstico diferencial entre ambas as doenças.

A controvérsia associada ao avanço de um novo subtipo de esquizofrenia – perturbação esquizo-obsessiva – bem como à relação de causalidade entre ambas as doenças permite constatar que estudos futuros deverão focar-se com uma precisão ainda maior na relação temporal entre o aparecimento das duas doenças bem como na exploração dos sintomas de uma patologia no curso da outra.

Palavras-Chave: Obsessões; Delírios; Esquizofrenia; Perturbação Obsessivo-Compulsiva; Perturbação Esquizo-Obsessiva.

ABSTRACT:

Background: *The prevalence of obsessive-compulsive symptoms and obses-*

*Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal. ✉pedromorgado@ecsau.de.uminho.pt.

**ICVS-3Bs PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal.

***Hospital de Braga, Braga, Portugal.

Recebido / Received: 08/11/2014 - Aceite / Accepted: 10/02/2015.

sive-compulsive disorder in patients primarily diagnosed with schizophrenia has increased significantly in the last years with increasing the number of publications focused on this theme.

Aims: *The present review aims to analyze the concepts of schizophrenia, obsessive-compulsive disorder and the comorbidity between both disorders as well as some of the clinical features which distinguishes them.*

Methods: *A literature review was carried out using the Pubmed between 2009 and 2014 with the keywords: “Comorbidity between Obsessive-Compulsive Disorder and Schizophrenia” and “Schizo-Obsessive Disorder”.*

Results and Conclusions: *The available literature focuses mainly on the proposal of explanatory theories for the high comorbidity between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia – one disorder as a risk factor of the other one; common risk factors of the two disorders; pharmacologically induced obsessive-compulsive disorder – and on the distinction between obsessions and delusions and between compulsions and repetitive delusional behaviour, essential for the differential diagnosis of the two disorders.*

The controversy associated with the recently proposed new sub-group of schizophrenia – Schizo-obsessive disorder – and with the causal relation between the two pathologies allows the conclusion that future studies should focus on the temporal relation between the emergence of the two disorders and also the appearance of symptoms of one disorder in the course of the other.

Key-Words: *Obsessions; Delusions; Schizophrenia; Obsessive Compulsive Disorder; Schizo-Obsessive Disorder.*

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia e a perturbação obsessivo-compulsiva (POC) são duas doenças psiquiátricas, sendo a primeira uma doença crônica considerada no grupo das psicoses enquanto a POC, historicamente classificada como neurose e posteriormente como perturbação de ansiedade, encontra-se atualmente inserida no grupo das doenças do espectro obsessivo. O estabelecimento de uma distinção clara entre obsessões e delírios bem como entre compulsões e ações impelidas pelo delírio constituiu-se como critério fundamental para o estabelecimento de cada um dos diagnósticos¹. Mais recentemente tem sido avançada, ainda que de forma controversa, a proposta de um sub-tipo de esquizofrenia que agregasse sintomas comuns às duas patologias: a “perturbação esquizo-obsessiva”^{1, 2, 3}.

A presença de sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) em doentes diagnosticados com esquizofrenia e a simultaneidade de um diagnóstico de POC nesses pacientes tem-se tornado cada vez mais comum². A prevalência de POC na população geral é de 2-3%⁴, enquanto a prevalência dessa perturbação em pacientes previamente diagnosticados com esquizofrenia é de aproximadamente 12%², um valor consideravelmente mais elevado. No que se refere à presença de sintomas obsessivo-compulsivos, a percentagem de pacientes esquizofrênicos afetados atinge uma percentagem de aproximadamente 25%². Contudo, a prevalência destes sintomas na população geral ronda também o

intervalo 21-24%², não sendo por isso estabelecida uma relação clara entre a presença de esquizofrenia e SOC.

Devido à elevada comorbidade constatada entre esquizofrenia e POC^{2,4}, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de compreender a natureza da associação dessas duas patologias: se existem fatores de risco comuns, se há uma relação de causalidade entre ambas ou se a ação de fármacos administrados para o tratamento de uma das doenças potencia o surgimento da outra.

Ao longo da presente revisão serão analisados os conceitos de esquizofrenia, POC e as comorbidades entre eles, bem como algumas das características que permitem distinguir os sintomas de ambas as doenças.

MÉTODOS

No âmbito da realização de uma revisão sobre as principais associações entre esquizofrenia e POC, foi realizada uma pesquisa de bibliografia no PubMed referente ao período de 2009-2014. Os conceitos introduzidos na ferramenta em questão foram: “*Comorbidity between Obsessive-Compulsive Disorder and Schizophrenia*” e “*Schizo-Obsessive Disorder*”. Dos 66 resultados obtidos, 8 correspondiam a revisões, 15 a artigos originais e 2 a relatos de Casos Clínicos. Os restantes 41 não estavam diretamente relacionados com o objeto da presente revisão.

Aspetos Fisiopatológicos da Esquizofrenia e Perturbação Obsessivo-Compulsiva

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica que surge essencialmente no início da idade adulta⁵. Esta patologia é inserida no grupo das

psicoses e caracteriza-se pela presença de algumas manifestações específicas, designadas de sintomas positivos – alterações da sensação-perceção (alucinações) e do conteúdo, da forma e da integridade do pensamento (delírios, roubo e desorganização do pensamento, por exemplo) – e outras de sintomas negativos – embotamento afetivo, avolia, apatia, isolamento social^{5,6}. Na fase inicial da doença, os pacientes podem apresentar outros sintomas característicos como o interesse súbito por ideias abstratas, disfunção social e laboral, presença de sintomas obsessivo-compulsivos, entre outros⁵.

Relativamente a esta doença, importa referir a existência de pobreza marcada do “*insight*”, ou seja, os pacientes frequentemente não reconhecem que estão doentes, o que pode condicionar uma má adesão à terapêutica^{6,7}.

No que se refere à etiologia da esquizofrenia, a *hipótese dopaminérgica* que propõe como principal causa da doença um excesso de dopamina nas vias mesolímbica e mesocortical tem sido fortemente suportada tanto pela eficácia de antagonistas de recetores dopaminérgicos D2 no tratamento da doença como pelo potencial efeito psicótico de alguns agonistas dopaminérgicos (anfetaminas, L-DOPA)⁴. Contudo, a hipótese presentemente mais aceite considera a existência de causas multifatoriais (de natureza genética, epigenética e ambiental)⁵.

A POC é uma doença inserida nas perturbações psiquiátricas do espetro obsessivo e é caracterizada pela presença de obsessões e compulsões⁷.

As obsessões são definidas como “pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes que são

experimentados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade e sofrimento”⁵. Quando estes surgem, a pessoa tenta ignorá-los ou atenuá-los ativamente recorrendo a outro pensamento ou ação. Apesar dos pensamentos serem egodistônicos – indesejados e inaceitáveis – há uma atribuição interna dos mesmos, ou seja, são reconhecidos como próprios e não como pensamentos inseridos⁵. As compulsões são, por sua vez, “comportamentos ou atos mentais repetitivos que surgem usualmente em resposta a uma obsessão, no intuito de diminuir a ansiedade que essa comporta”⁵. Estas ações geralmente interferem com o funcionamento do indivíduo e por isso causam sofrimento ao mesmo.

Geralmente, os pacientes com POC têm um “*insight*” significativo da doença, reconhecendo a irracionalidade dos pensamentos. Contudo, ao longo do curso da mesma esse reconhecimento pode variar⁸.

Em relação à etiologia da POC, verifica-se a existência de fatores hereditários⁹, mas também uma relação entre o aparecimento e a gravidade da doença com eventos de vida *stressantes*, tendo-se verificado um aumento dos níveis de cortisol nos pacientes com esta patologia¹⁰. A eficácia do tratamento da POC com inibidores da recaptção da serotonina ajudou a suportar a hipótese do envolvimento das vias serotoninérgicas no desenvolvimento desta patologia, embora dados mais recentes pareçam implicar de forma relevante as vias de transmissão dopaminérgica⁷.

Distinção entre Obsessões e Delírios

A distinção entre obsessões e delírios é bastante complexa, sendo, contudo, essencial para a

diferenciação entre os sintomas psicóticos que cursam na esquizofrenia e os pensamentos e imagens típicos da POC¹. Assim, a análise de características específicas de cada um destes sintomas, nomeadamente no que respeita à origem do pensamento e sensação de pertença do mesmo, convicção, consistência com o sistema de crenças do indivíduo, resistência oferecida e impacto emocional, é fulcral para a avaliação de pacientes com sintomas das duas patologias.

Relativamente à atribuição interna dos pensamentos, em ambas as patologias, os pacientes têm consciência de que o pensamento tem origem interna e assumem que este lhes pertence, à exceção dos fenómenos de inserção do pensamento que se verificam em alguns pacientes com esquizofrenia. Os doentes com obsessões reconhecem a sua inverosimilhança, não sendo convictos das ideias que surgem que, por isso, se revelam egodistônicas. Pelo contrário, os pacientes com delírios acreditam convictamente na sua veracidade, apresentando-se estes como egossintônicos. Em resultado, as obsessões não estão integradas no sistema de crenças do indivíduo enquanto o delírio é totalmente integrado no mesmo. A resistência é outro aspecto distintivo entre delírios e obsessões, sendo que os indivíduos que experienciam pensamentos obsessivos oferecem resistência muito elevada apesar de esta se revelar altamente ineficaz para o seu controlo. Por outro lado, e uma vez que os delírios são totalmente justificados pelos doentes, a resistência oferecida é praticamente nula. Devido ao caráter egodistônico dos pensamentos obsessivos, é criado um impacto negativo com elevados níveis de ansiedade e sofrimento em

pacientes com POC. Apesar dos delírios não serem sentidos como intrusivos, podem criar um padrão de ansiedade potenciado pela sensação iminente e permanente de ameaça que surge em pacientes esquizofrênicos^{2,6}.

Modelos Explicativos

A elevada comorbidade entre SOC/POC e esquizofrenia¹, aliada à existência de subgrupos heterógenos relativamente ao curso clínico e apresentação fenotípica, despertou o interesse da comunidade científica que se tem debruçado na elaboração de teorias explicativas para a relação entre ambas as patologias⁸. Neste contexto, podem ser considerados 3 grupos clínicos de acordo com o início de SOC/POC em relação à psicose esquizofrênica: SOC/POC de início prévio ao primeiro episódio psicótico^{8,11,12,13}, SOC/POC de início simultâneo com o primeiro episódio psicótico⁸, e SOC/POC com início após o primeiro episódio psicótico durante o curso da esquizofrenia^{2,4,14-16}.

SOC/POC com Início Prévio ou Simultâneo ao Primeiro Episódio Psicótico

Até há pouco tempo, as investigações disponíveis pareciam consensuais quanto à ideia de que os indivíduos com POC apresentavam um baixo risco (1.7%) de desenvolver sintomas psicóticos comórbidos⁸. No entanto, estudos posteriores permitiram refutar o paradigma prévio da relação destas duas patologias, ao reportarem um elevado risco de desenvolver esquizofrenia e perturbações psicóticas em indivíduos com POC ou filhos de pais com POC (risco superior se pai com diagnóstico de POC)^{11,12}.

Um estudo de coorte recente¹², sugere mesmo que a presença de POC é um factor de susceptibilidade para esquizofrenia e outras perturbações psicóticas, cujo risco é superior ao de outras perturbações psiquiátricas de início na adolescência como a perturbação de hiperactividade e défice de atenção, autismo e bulimia nervosa.

Neste contexto, alguns autores consideram que SOC/POC podem fazer parte da sintomatologia inicial antes da psicose se instalar, integrando assim o quadro prodrómico da psicose esquizofrênica. Os estudos disponíveis revelam que os indivíduos que apresentam SOC nesta fase de pré-psicose, também apresentam um maior comprometimento do funcionamento psicossocial, sem contudo haver evidência de disfunção da memória de trabalho e da memória verbal imediata^{2,13}. Os SOC que se iniciam na fase prodrómica podem evoluir de variadas formas, nomeadamente, ser persistentes, intermitentes ou flutuantes^{2,8,11}. No entanto, nos indivíduos com SOC que desenvolvem posteriormente uma psicose esquizofrênica é mais provável que estes tenham evoluído de uma forma persistente ou até com agravamento, independentemente do curso da esquizofrenia^{11,13}.

O papel de factores genéticos no perfil de susceptibilidade individual para SOC/POC em doentes que desenvolvem uma psicose posteriormente, tal como o papel de factores ambientais no início e/ou gravidade de SOC/POC e possíveis interacções com processos psicopatológicos ainda não foram adequadamente estabelecidos dada a escassez de estudos^{8,17}.

Perante estes aspectos, foi colocada a hipótese da comorbidade entre POC e esquizofrenia estar

relacionada com factores de risco comuns^{2,17,18}. Neste âmbito, foram conduzidas investigações a nível neuroendócrino (alterações a nível dos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e glutamatérgico em ambas as patologias mas sem disfunção semelhante), neuroanatômico (parece existir disfunção semelhante a nível das estruturas frontoestriadas, tálamo, hipocampo e cerebelo) e da neurocognição (ambas as patologias apresentam défices mnésicos e nas funções frontais, parecendo no entanto, haver um comprometimento mais exuberante na esquizofrenia) cujos resultados não apresentam uma evidência suficientemente forte da existência de factores de risco em comum^{2,8,13,17,18}.

SOC/POC com Início Após o Primeiro Episódio Psicótico Durante o Curso da Esquizofrenia

Os estudos mais antigos sugeriam que os SOC surgiam nos doentes com esquizofrenia como tentativa de reduzir os sintomas psicóticos (efeito protector) e era documentada uma correlação negativa entre os SOC e a severidade da desorganização do pensamento e comportamento na esquizofrenia. Contudo, os estudos recentes, não são consistentes com estes dados, reportando uma maior gravidade dos sintomas psicóticos e declínio funcional em doentes com esquizofrenia e que desenvolvem SOC. Relativamente à evolução clínica dos SOC nos doentes com esquizofrenia, os estudos são escassos, mas em mais de 70% dos casos parece existir um curso flutuante mais ou menos cíclico, havendo contudo, indivíduos em que ocorre remissão ou persistência dos SOC. Esta diversidade de evoluções clínicas parece estar associada à presença de diferentes facto-

res ambientais e/ou interações sintomatológicas^{2,8,13}.

Foram relatados casos de possível indução ou exacerbação de SOC/POC durante o curso da esquizofrenia com tratamento com antipsicóticos, particularmente com os de segunda geração (olanzapina e clozapina), associando-se às suas propriedades anti-dopaminérgicas e anti-serotoninérgicas. No entanto, esta relação não é consensual na literatura existente. Há estudos (minoría) que documentam a redução de SOC/POC na esquizofrenia após a iniciação de terapêutica antipsicótica com clozapina. No entanto, a maioria dos estudos realçam o potencial pró-obsessivo da clozapina, o qual está relacionado com o antagonismo dos receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} e é modulado pela duração da terapêutica e dose utilizada (doses mais elevadas e tratamentos de longa duração são associados a SOC/POC com melhoria clínica da sintomatologia obsessiva após a redução da clozapina)^{2,15,16}.

Um estudo recente salienta um aspecto importante: é que esta sintomatologia obsessiva que surge nos doentes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos de segunda geração parece apresentar algumas diferenças em relação àquela existente nos doentes com POC, nomeadamente a presença de mais sintomas obsessivos cognitivos do que comportamentais, existindo paralelamente uma correlação positiva entre a ansiedade e os sintomas obsessivos^{15,16}.

Outros estudos recentes sugerem que a presença de SOC/POC após terapêutica com clozapina ocorre apenas nalguns indivíduos que são geneticamente predispostos. No entanto, o perfil de susceptibilidade permanece desconhecido. Especula-se acerca da possibilidade

de algumas características puderem condicionar um maior risco, nomeadamente o subtipo de esquizofrenia, a duração da doença, a presença de comorbilidade afectiva e a história familiar de perturbações de ansiedade. Por outro lado, tem sido também colocada a hipótese da existência de factores de risco a nível genético, particularmente polimorfismos do gene SLC1A1 (solute carrier family 1A1), BDNF (brain derived neurotrophic factor), GRIN2B (N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B) e DLGAP3 (disks large associated protein 3), sendo contudo, necessário estudos futuros que avaliem potenciais polimorfismos e interacções genéticas^{2,8,15,16}.

O Novo Subtipo de Esquizofrenia: Perturbação Esquizo-Obsessiva

Os modelos explicativos da comorbilidade POC/SOC e esquizofrenia baseiam-se em pressupostos sólidos do ponto de vista epidemiológico, clínico, neurobiológico e da neurocognição, tornando pertinente mas não consensual, a proposta de desenvolvimento de um novo subtipo de esquizofrenia: perturbação esquizo-obsessiva.

Os doentes com esquizofrenia e POC/SOC apresentam inúmeras particularidades do ponto de vista clínico e terapêutico, que os diferenciam dos doentes com esquizofrenia sem POC/SOC, nomeadamente, idade de início precoce, preponderância de sintomatologia negativa, sintomatologia positiva e negativa refractárias à terapêutica psicofarmacológica instituída, défices neurocognitivos específicos, elevada utilização dos cuidados de saúde com maiores taxas de hospitalização, intensificação dos níveis de ansiedade e depressão, maior

número de tentativas de suicídio, pior integração laboral e social bem como pior prognóstico global^{2,8,13}.

A nível da evolução psicossocial e da funcionalidade, os doentes do grupo esquizo-obsessivo apresentam maior interferência psicossocial, sendo que o funcionamento diário é mais afectado na comorbilidade com POC comparativamente a SOC, como facilmente se compreende. Paralelamente, a nível neuropsicológico e neuroanatômico, os indivíduos do grupo esquizo-obsessivo apresentam pior funcionamento neurocognitivo, particularmente na atenção sustentada, inibição de resposta e memória de trabalho. O impacto dos sintomas obsessivos neste campo é condicionado pelo tempo de evolução da psicose, sendo que possivelmente num estágio inicial, pode haver um efeito neuroprotector. Estes doentes apresentam também, alterações distintas a nível anatômico, particularmente a nível do córtex frontal, estriado, hipocampo e ventrículos^{2,8,17-19}.

No que diz respeito às intervenções farmacológicas em doentes com perturbação esquizo-obsessiva, estudos preliminares sugerem efeitos positivos com a redução da dose de clozapina, introduzindo estabilizadores do humor ou outros antipsicóticos com acção anti-obsessiva como o aripirazol^{15,16}.

CONCLUSÕES

A revisão da literatura focada na explicação das comorbilidades entre esquizofrenia e POC e nos critérios que permitem a distinção dos sintomas típicos de cada uma das doenças, salientou a necessidade de realizar não só uma diferenciação clara entre delírios e obsessões

mas também de reconhecer sintomas atípicos e com características mistas. Apesar de discutidas hipóteses explicativas para a co-existência de ambas as doenças, é fulcral frisar que o tema permanece em estudo existindo elevada controvérsia no que se refere à proposta de um novo sub-tipo de esquizofrenia: perturbação esquizo-obsessiva.

De acordo com as teorias revistas no presente trabalho, verifica-se a possibilidade de a POC e/ou os SOC serem um fator de risco para o aparecimento de psicose esquizofrénica em doentes que já apresentavam elevada vulnerabilidade para o desenvolvimento de patologia psicótica. Contudo, é também possível que os POC/SOC sejam potenciados pelo uso de antipsicóticos atípicos no tratamento de esquizofrenia primariamente diagnosticada.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo. / *The authors have declared no competing interests exist.*

Fontes de Financiamento / *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. / *The authors have declared no external funding was received for this study.*

Bibliografia / *References*

- Oulis P, Konstantakopoulos G, Lykouras L, Michalopoulou PG. Differential diagnosis of obsessive-compulsive symptoms from delusions in schizophrenia: A phenomenological approach. *World J Psychiatry*. 2013; 3(3):50-6.
- Farias-Ibáñez A, Palma-Sevillano C, Farriols-Hernando N. Comorbidity between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia: prevalence, explanatory theories and nosological status. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014; 42(1): 28-38.
- Frías A, Palma C, Farriols N, Salvador A, Bonet J, Bernáldez I. Psychopathology and quality of life among patients with comorbidity between schizophrenia spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder: no evidence for a “schizo-obsessive” subtype. *Compr Psychiatry*. 2014; 55(5):1165-73.
- Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(1):53–63.
- Harrison PJ, Geddes JR, Sharpe M. *Lecture Notes Psychiatry*. 10th^a edition. New Jersey: Wiley-Blackwell. 2010
- Baier M. Insight in Schizophrenia: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2010; 12(4):356-61.
- Nutt DJ, Ballenger JC. *Anxiety Disorders*. 1st Edition, Oxford: Blackwell Publishing. 2003.
- Schirmbeck F, Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors. *Front Pharmacol*. 2013; 4:99.
- Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2014; 15(6):410-24.
- Morgado P, Freitas D, Bessa JM, Sousa N, Cerqueira JJ. Perceived stress in obsessive-compulsive disorder is related with obsessive but not compulsive symptoms. *Front Psychiatry*. 2013; 4:21.
- Fontenelle LF, Lin A, Pantelis C, Wood SJ, Nelson B, Yung AR. A longitudinal study of obses-

- sive-compulsive disorder in individuals at ultra-high risk of psychosis. *J Psychiat Res.* 2011; 45(9):1140-5.
12. Meier SM, Petersen L, Pedersen MG, Arendt MC, Nielsen PR, Mattheisen M, et al. Obsessive-Compulsive Disorder as a Risk Factor for Schizophrenia: a Nationwide Study. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71(11): 1215-21.
 13. Zink M, Schirmbeck F, Rausch F, Eifler S, Elkin H, Solojenkina X, et al. Obsessive-compulsive symptoms in at-risk mental states for psychosis: associations with clinical impairment and cognitive function. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 130(3): 214-26.
 14. Bleakley S, Brown D, Taylor D. Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2011; 1(6): 181–188.
 15. Schirmbeck F, Zink M. Clozapine-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: a Critical Review. *Curr Neuropharmacol.* 2012; 10(1): 88–95.
 16. Doyle M, Chorcorain AN, Griffith E, Trimble T, O’Callaghan E. Obsessive compulsive symptoms in patients with Schizophrenia on Clozapine and with Obsessive Compulsive disorder: a comparison study. *Compr Psychiatry.* 2014; 55: 130–136.
 17. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61(7):720-30.
 18. Andreasen NC, Pierson R. The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008; 64(2): 81-8.
 19. Palma M, Borja-Santos N, Trancas B, Klut C, Cardoso G. An OCD Patient Presenting with a Cerebellum Venous Variant in a Family with a Strong Schizophrenia Loading: a case report. *Innov Clin Neurosci.* 2012; 9(9): 18-20.