

A INFLUÊNCIA DO USO DE ANTIPSICÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO: uma revisão sistemática

Ana Carolina Marinho Monteiro Lima¹

Ícaro Cardoso do Carmo²

Ively Paixão Santos³

João Pedro Cardoso de Oliveira⁴

Thassila Nogueira Pitanga^{5*}

RESUMO

Introdução. O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é um importante problema de saúde mental, caracterizado como um transtorno de ansiedade, com pensamentos obsessivos e/ou comportamento compulsivo. Muitos pacientes com TOC não apresentam uma melhora clínica significativa durante o tratamento com antidepressivos; por esse motivo os antipsicóticos tornaram-se uma opção de farmacoterapia para estes indivíduos. **Objetivo** No entanto, foi realizado uma revisão sistemática a fim de elucidar se esta alternativa de tratamento é, de fato, viável. **Metodologia.** Foi feita uma revisão sistemática da literatura a partir do levantamento de artigos científicos disponíveis na plataforma online PubMed, seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* – PRISMA. **Resultados.** A análise qualitativa dos oito artigos triados evidenciou que todos os antipsicóticos utilizados para o tratamento de pacientes com algum transtorno esquizofrênico e/ou com TOC são classificados como atípicos ou de segunda geração. **Considerações finais.** Estas drogas foram fortemente associadas ao desenvolvimento de sintomas obsessivos compulsivos nessa população e à piora clínica de pacientes com TOC, principalmente os antipsicóticos atípicos, como a clozapina e a olanzapina.

Palavras-chave: Transtorno obsessivo-compulsivo. TOC. Antipsicóticos.

¹ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), anacm.lima@ucsal.edu.br

² Graduando em Biomedicina, UCSAL, icarocardoso1999@gmail.com

³ Graduanda em Biomedicina, UCSAL, ively.santos@ucsal.edu.br

⁴ Graduando em Biomedicina, UCSAL, joaopc.oliveira@ucsal.edu.br

⁵ Professora e Pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e PhD em Patologia Humana, thassila.pitanga@pro.ucsal.br

* Correspondência para: Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 - Pituçu, Salvador-Ba, 41740-090, tel. 71 - 3206 - 7875.

1 INTRODUÇÃO

As obsessões são definidas como pensamentos, impulsos ou imagens intrusivas recorrentes e persistentes, enquanto compulsões são comportamentos ou atos mentais repetitivos a fim de reduzir a ansiedade ou evitar alguma situação (APA, 1994). O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é definido na 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-5) de 2013 como um importante problema de saúde mental, classificado como um transtorno de ansiedade e caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões que causam sofrimento e prejuízo na vida social do indivíduo afetado. Concomitantemente, a 10ª edição do Código Internacional de Doenças (CID-10) de 1993 afirma que o TOC é identificado a partir da observação de frequentes obsessões e/ou compulsões no dia a dia do indivíduo, por um período de no mínimo duas semanas.

Estudos apontam que a origem do TOC envolve neurotransmissores como a serotonina, a dopamina, o glutamato, o GABA, além de neuropeptídeos relacionados com os sistemas de memória e aprendizagem, como a arginina-vasopressina e a ocitocina (CORDIOLI, 2014). O perfil dos sintomas de pacientes com TOC levam a evidências que apontam uma disfunção dopaminérgica, no entanto, ainda não se sabe se os sintomas do TOC são exacerbados pelo aumento da dopamina ou por uma diminuição da função serotoninérgica (MARCHESI, 2007).

Muitos pacientes diagnosticados com TOC não apresentam melhoras clínicas significativas durante o tratamento com antidepressivos. Por esse motivo, estudos foram realizados para analisar os efeitos das drogas antipsicóticas no progresso da doença, uma vez que esses fármacos atuam nos receptores dopaminérgicos (GRAHAM, 2018).

Os antipsicóticos podem ser aplicados no tratamento de diversos transtornos de ansiedade, isto acontece porque eles possuem propriedades sedativas colinérgicas e anti-histamínicas (STAHL, 2014). A ação bloqueadora alfa adrenérgica e colinérgica pode variar entre os diferentes antipsicóticos, interferindo no seu potencial e ação sedativa. Essas drogas conseguem bloquear os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (SILVA, 2010).

Tendo em vista a influência da dopamina no TOC e o papel dos antipsicóticos de bloquear os receptores dopaminérgicos, foi realizada uma revisão sistemática da

literatura a fim de investigar se o uso de drogas antipsicóticas pode influenciar no curso clínico de pacientes com TOC.

1.1 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, realizado a partir do levantamento de artigos científicos, com intuito de identificar se existe alguma influência do uso de fármacos antipsicóticos no quadro clínico de pacientes com TOC ou no desenvolvimento do transtorno, seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyzes* – PRISMA.

Os estudos foram levantados na plataforma Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline ou PubMed), a partir do uso dos seguintes descritores: [(Antipsychotics OR Antipsicóticos) AND (Ocd Or “Obsessive-compulsive Disorders” OR Toc OR “Transtorno Obsessivo-compulsivo” OR “Obsessive-compulsive Disorder” OR “Obsessive Compulsive Disorders” Or “Obsessive Compulsive Disorder” OR “Obsessive-compulsive Neurosis” OR “Obsessive-compulsive Neuroses” OR “Obsessive Compulsive Neurosis” OR “Obsessive Compulsive Neuroses” OR “Anankastic Personality” OR “Anankastic Personalities” OR “Personalidade Anancástica”)]. Além disso, foi realizada uma busca secundária com base nos artigos identificados na primeira pesquisa.

Foram considerados como critérios de inclusão estudos originais, completos e gratuitos disponíveis no banco de dados PubMed, publicados a no mínimo cinco anos, nos modelos experimentais ou observacionais, que estudaram apenas a espécie humana, abordaram sobre TOC ou sobre sintomas obsessivos compulsivos (OCS) e o uso de antipsicóticos, e foram escritos originalmente nas línguas inglês, português, espanhol ou francês. Os estudos de revisão e carta, e aqueles que não demonstraram resultados acerca da influência do uso de antipsicóticos no curso clínico do TOC ou em seu desenvolvimento foram excluídos da análise.

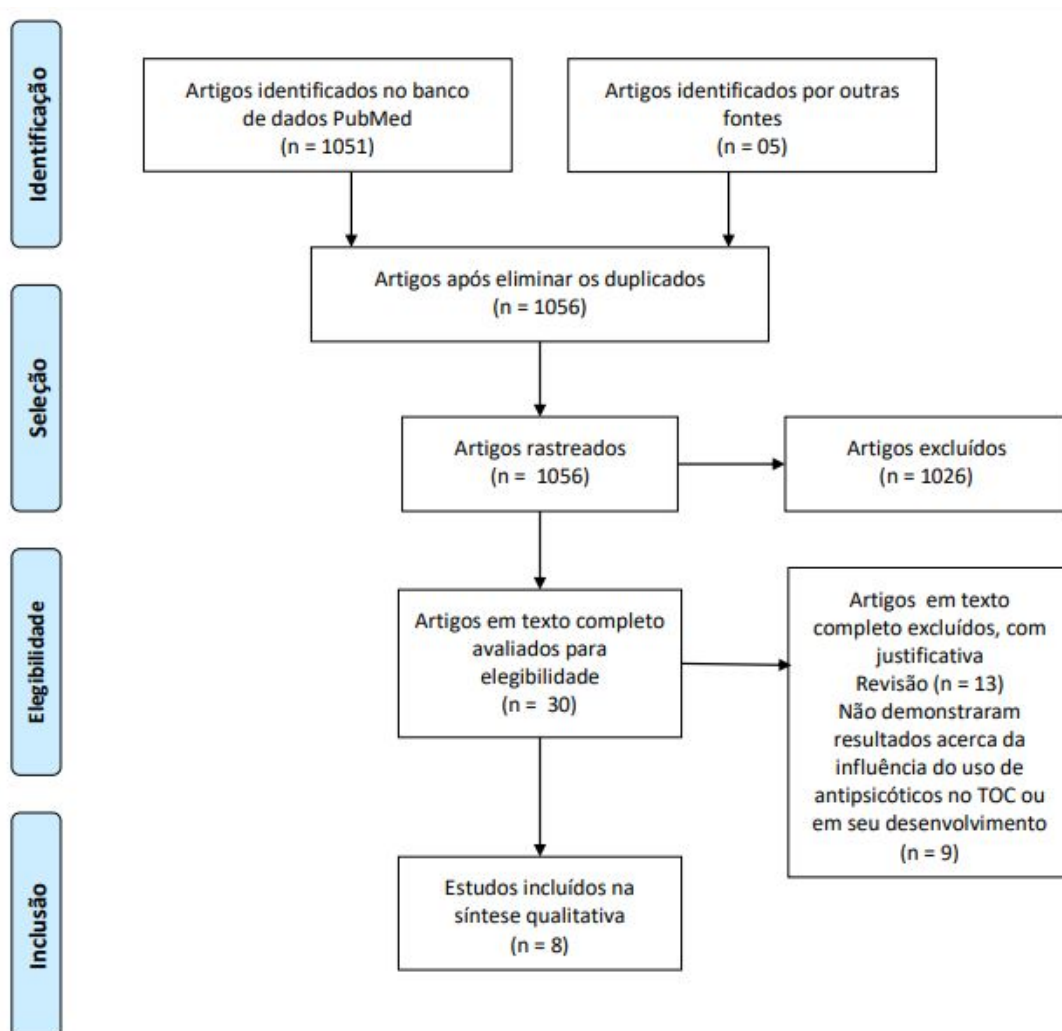
Para a avaliar a qualidade dos artigos, foi utilizado o método do Instituto Joanna Briggs (*The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews*), que se baseia na aplicação de um questionário que cursa com uma pontuação. Os artigos que apresentaram 70% de “sim” foram tidos como baixo risco de viés, 50 a 69% de “sim” foi considerado médio risco de viés, enquanto 50% ou menos de “sim” foi classificado como alto risco de viés.

2 DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

2.1 RESULTADOS

Foram rastreados 1056 artigos, desses 1051 foram identificados a partir da busca realizada na plataforma PubMed e cinco foram encontrados através da busca secundária (Figura 1). A partir disso, 1026 foram retirados da análise após a leitura do título e resumo por não se adequarem aos critérios de inclusão. Desta maneira, restaram 30 artigos para serem lidos na íntegra a fim de aplicar os critérios de exclusão, destes 22 foram excluídos por se tratarem de estudos de revisão ou por não relatarem a influência do uso de antipsicóticos no curso clínico de pacientes com TOC ou OCS. Portanto, a análise qualitativa desta revisão sistemática foi feita a partir de um total de oito artigos originais.

Figura 1: Diagrama de fluxo do PRISMA 2009.



Foram oito artigos selecionados, destes houveram cinco cortes transversais (SCHIRMBECK et al, 2015; FERNANDEZ-EGEA et al, 2018; BIRIA et al., 2019; KOKURCAN, 2019; MIER et al., 2019,), dois estudos de caso (LEUNG e PALMER, 2016; LI et al, 2020) e um ensaio clínico randomizado (WHEATON et al., 2015). A maioria dos artigos (n=7) foram classificados com baixo risco de viés e um foi considerado com risco moderado. Além disso, três estudos foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), dois na Alemanha, um na Inglaterra, um na Turquia e um na China (Tabela 1).

Todos os oito artigos estudaram antipsicóticos de segunda geração (ASG), também chamados de antipsicóticos atípicos. A clozapina foi o ASG mais frequentemente estudado (n=7 de 8), em sequência, metade dos artigos analisaram a olanzapina e o aripiprazol, a medida que a amisulprida, quetiapina, risperidona

(n=2) e a lurasidona (n=1) foram os ASG menos frequentemente avaliados (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na análise.

Autor, ano	País	Tipo de estudo	Grupo de estudo	Avaliação para TOC ou OCS	Antipsicótico(s) avaliado(s)	Qualidade dos estudos
SCHIRM BECK et al, 2015	Alemanha	Corte transversal	42 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, entre 18 e 60 anos.	YBOCS e HZI	Clozapina (n=14), olanzapina (n=7), amisulprida (n=7) e aripiprazol (n=12)	Baixo risco de viés
LEUNG e PALMER, 2016	EUA	Estudo de caso	Um homem de 42 anos com transtorno esquizoafetivo e TOC.	DSM-5	Clozapina, aripiprazol, olanzapina, lurasidona, quetiapina (n=1)	Médio risco de viés
WHEATON et al, 2016	EUA	ECR	100 pacientes com diagnóstico de TOC (86 completaram a fase aguda do tratamento).	YBOCS, SCID, BABS e OBQ-44	Risperidona (n=32 de 40)	Baixo risco de viés
FERNANDEZ-EGEA et al, 2018	EUA	Corte transversal	118 pacientes com diagnóstico primário de psicose não afetiva e TOC.	OCI-R	Clozapina (n=118)	Baixo risco de viés
BIRIA et al, 2019	Inglaterra	Corte transversal	85 pacientes com esquizofrenia, desses 56 tinham sintomas de TOC.	OCI-R	Clozapina (n=85)	Baixo risco de viés
KOKURCAN, 2019	Turquia	Corte transversal	262 pacientes diagnosticados com esquizofrenia.	YBOCS	Clozapina (n=84) e antipsicóticos orais combinados (n=178)	Baixo risco de viés
MIER et al, 2019	Alemanha	Corte transversal	40 pacientes diagnosticados com um distúrbio do espectro da esquizofrenia.	YBOCS e HZI	Olanzapina (n =7), clozapina (n =13), amisulprida (n=8) e	Baixo risco de viés

LI et al, 2020	China	Estudo de caso	Um homem de 34 anos esquizofrênico.	YBOCS	aripiprazol (n=12) Amisulprida, risperidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol e olanzapina (n=1)	Baixo risco de viés
----------------	-------	----------------	-------------------------------------	-------	---	---------------------

ASG: Antipsicóticos de segunda geração; BABS: Escala de Avaliação de Crenças de Brown; DSM-5: 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais; ECR: Ensaio clínico randomizado. EUA: Estados Unidos da América; HZI: Questionário de autoavaliação sobre obsessões e compulsões, Hamburger Zwangsinventar; MECT: terapia eletroconvulsiva modificada; OBQ: Questionário de Crenças Obsessivas-44; OCI-R: Inventário obsessivo compulsivo revisado; SCID: Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV; TOC: Transtorno obsessivo-compulsivo; YBOCS: Escala Obsessivo-Compulsiva de Yale-Brown.

Todos os sete artigos que avaliaram pacientes com algum transtorno esquizofrênico em uso de clozapina encontraram que este ASG está associado à piora ou ao desenvolvimento do TOC. Três estudos (LEUNG e PALMER, 2016; FERNANDEZ-EGEA et al, 2018; BIRIA et al, 2019) detalharam ainda que a duração do tratamento e a maior dose de clozapina está associada com um pior prognóstico clínico. Além disso, dois artigos (SCHIRMBECK et al., 2015; MIER et al, 2019) descreveram que os ASG de perfil antisserotoninérgico - a clozapina e a olanzapina - estão mais fortemente relacionados à piora clínica do TOC e do OCS que os ASG antidopaminérgicos, amisulprida e aripiprazol. Em confluência com esses resultados, o estudo de caso de LI et al (2020) verificou que a amisulprida foi o único ASG que não gerou OCS em um paciente esquizofrênico que fora tratado com clozapina, apresentando piora. Ademais, o estudo transversal de KOKURCAN (2019) identificou que o uso de clozapina está mais associado à piora clínica do que à terapia por combinação de antipsicóticos orais.

A olanzapina foi o segundo fármaco mais associado ao desenvolvimento ou piora dos sintomas do TOC (SCHIRMBECK et al, 2015; LEUNG e PALMER, 2016; MIER et al, 2019; LI et al, 2020), explicado pelo perfil antisserotoninérgico citado por SHIRMBECK et al. (2015) e MIER et al. (2019) Os demais ASG, quetiapina (LEUNG e PALMER, 2016; LI et al, 2020), risperidona (WHEATON et al, 2016; LI et al, 2020) e a lurasidona (LEUNG e PALMER, 2016) também foram associados ao mesmo quadro, porém em menor intensidade. O estudo transversal de WHEATON et al. (2016) detalha que o tratamento com risperidona promoveu uma melhora lenta dos

sintomas obsessivos, com resultados piores quando comparados ao grupo tratado com EX/RP (prevenção de exposição e resposta) e placebo.

Tabela 2: A influência do uso de antipsicóticos no curso clínico do TOC.

Autor, ano	Transtorno associado	Antipsicótico(s) avaliado(s)	Relação encontrada
SCHIRMBECK et al, 2015	Esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo	Clozapina (n=14), olanzapina (n=7), amisulprida (n=7) e aripiprazol (n=12)	O tratamento com clozapina e olanzapina foi associado a maior frequência de OCS do que o tratamento com amisulprida e aripiprazol.
LEUNG e PALMER, 2016	Transtorno esquizoafetivo e TOC.	Clozapina, aripiprazol, olanzapina, lurasidona, quetiapina (n=1)	Todos os ASG foram associados à falta de melhora adequada ou à geração de efeitos adversos.
WHEATON et al, 2016	TOC	Risperidona (n=32 de 40)	Melhora lenta dos sintomas e piores resultados comparados ao grupo EX/RP e placebo.
FERNANDEZ-E GEA et al, 2018	Psicose não afetiva e TOC.	Clozapina (n=118)	A duração do tratamento correlacionou-se significativamente com a gravidade do TOC.
BIRIA et al, 2019	Esquizofrenia e TOC	Clozapina (n=85)	Doses maiores de clozapina foram definidas como fator de risco para o desenvolvimento de TOC.
KOKURCAN, 2019	Esquizofrenia	Clozapina (n=84) e antipsicóticos orais combinados (n=178)	O TOC foi associado a um curso clínico mais grave nos pacientes sob uso de clozapina do que sob combinação de antipsicóticos orais.
MIER et al, 2019	Distúrbio do espectro da esquizofrenia	Olanzapina (n =7), clozapina (n =13), amisulprida (n=8) e aripiprazol (n=12)	O uso de clozapina e de olanzapina foram associados a maior frequência e gravidade de OCS, em relação à amisulprida e aripiprazol.
LI et al, 2020	Esquizofrenia	Amisulprida, risperidona, clozapina, quetiapina,	A clozapina foi relacionada ao desenvolvimento de OCS. A amisulprida foi o único ASG não relacionado à

aripirazol e
olanzapina (n=1)

causa dos OCS em
pacientes esquizofrênicos.

ASG: Antipsicóticos de segunda geração; EX/RP: prevenção de exposição e resposta; OCS: Sintomas obsessivos compulsivos; TOC: Transtorno obsessivo-compulsivo.

É válido ressaltar que dois artigos investigaram os efeitos dos ASG na atividade cerebral de pacientes com transtornos esquizofrênicos tratados com os antiserotonérgicos clozapina e olanzapina. MIER et al. (2019) descreveu que esses indivíduos tiveram uma ativação cerebral atenuada na amígdala durante tarefas de comparação à reação da visualização de diferentes faces e expressões, sendo esta ativação reduzida associada a maior gravidade dos sintomas do TOC. Por outro lado, SCHIRMBECK et al. (2015) avaliou os efeitos dos ASG nas regiões cerebrais dos circuitos fronto-estriatais-talamocortical, associados à patogênese do TOC, identificando um aumento da ativação do córtex orbitofrontal, do giro parahipocampal esquerdo, do paleoestriado e do giro pré-central direito, a partir da ressonância magnética.

Para avaliar a gravidade dos sintomas do obsessivo ou confirmar o diagnóstico de TOC diferentes técnicas foram aplicadas, sendo a Escala Obsessivo-Compulsiva de Yale-Brown a metodologia mais frequente (n=5 de 8) entre os estudos. Dois estudos (LI et al, 2020; KOKURCAN, 2019) usaram apenas a YBOCS para avaliação. Dois estudos transversais de SCHIRMBECK et al. (2015) e MIER et al. (2019) usaram a YBOCS e também o Questionário de autoavaliação sobre obsessões e compulsões (Hamburger Zwangsinventar; HZI). Já WHEATON et al. (2016) avaliou o TOC com diversos parâmetros, entre eles a YBOCS, a Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID), a Escala de Avaliação de Crenças de Brown (BABS) e o Questionário de Crenças Obsessivas-44 (OBQ-44). Ademais, dois artigos utilizaram (FERNANDEZ-EGEA et al, 2018; BIRIA et al, 2019) apenas o Inventário obsessivo compulsivo revisado (OCI-R) como base e um estudo de caso (LEUNG e PALMER, 2016) se baseou na 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) para o diagnóstico de TOC (Tabela 1).

2.2 DISCUSSÃO

Todos os artigos avaliados estudaram indivíduos que sofrem com algum transtorno esquizofrênico e/ou com TOC tratados com ASG, nenhum estudo utilizou antipsicóticos de primeira geração, também chamados de convencionais. De acordo com Stahl (2014), os ASG causam o mesmo perfil clínico para sintomas positivos, poucos sintomas extrapiramidais e menos riscos de hiperprolactinemia, quando comparados aos antipsicóticos convencionais.

Os ASG foram fortemente associados ao desenvolvimento de OCS em pacientes com transtornos esquizofrênicos, assim como à piora do quadro clínico de indivíduos com TOC em todos os artigos avaliados, principalmente as drogas de perfil antisserotoninérgico, clozapina e olanzapina. Essas drogas atuam como antagonista da serotonina e da dopamina, tendo atividade inibitória nos receptores 5HT_{2A} e D₂. O 5HT_{2A} é um tipo de receptor que reconhece e é ativado pela 5-hidroxitriptamina (5HT) - também denominada serotonina - gerando um bloqueio na liberação de dopamina. Logo, os ASG atuam impedindo que a 5HT sirva como inibidor da dopamina, como resultado a dopamina compete com antagonistas dos receptores D₂ (STAHL, 2014). Desta forma, os ASG tornaram-se uma alternativa menos agressiva para o tratamento de transtornos esquizofrênicos, no entanto, vale ressaltar que são vários os efeitos colaterais dos ASG, não estando apenas relacionados ao TOC, mas também ao aumento do risco de problemas de saúde como hiperglicemia e diabetes, além de taquicardia, hipotensão ortostática e distúrbios de condução (SCHATZBERG e DeBATTISTA, 2017; MELTZER, 1995).

A clozapina foi o ASG mais frequente nos estudos avaliados nesta revisão sistemática, estando presente em sete dos oito artigos. A utilização da clozapina já foi contra indicada na presença de TOC por se relacionar com uma piora nos sintomas no estudo de ENGLISCH et al (2009). Além disso, outro artigo descreveu resultados muitos similares a este, detalhando ainda que pelo menos 20% dos pacientes tratados com a clozapina apresentaram uma piora significativa ou emergencial dos OCS (SCHIRMBECK e ZINK, 2012). No entanto, ainda não está claro qual o mecanismo de ação que está associado ao agravamento do quadro obsessivo no tratamento com ASG, mas foi suposta a possibilidade da relação com o bloqueio do receptor 5HT_{2A} em regiões morfológicamente relacionadas com a patologia do TOC, como o córtex cingulado anterior, o córtex pré frontal dorsolateral e o córtex orbitofrontal (LEUNG e PALMER, 2016; DEL CASALE A et al, 2016).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados indicam que os ASG, principalmente os antisserotonérgicos, consistem num grande risco para o desenvolvimento de OCS, assim como para o agravamento do TOC. Portanto, o uso dessas drogas deve ser revisto até que mais estudos em grande escala possam elucidar como que os ASG antisserotonérgicos, especialmente a clozapina e a olanzapina, atuam em pacientes que possuem TOC. Além do mais, também é preciso entender como é possível que drogas que reduzem efeitos extrapiramidais estejam associados à exacerbação do OCS, indicando a influência de demais fatores.

REFERÊNCIAS

Organização Mundial de Saúde (OMS). Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamentos da CID-10- Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas, Artes Médicas Editora, Porto Alegre, 1993.

(APA), American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** 5. ed. Washington: Apa, 2013. 947 p.

STAHL, Stephen M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

SILVA, Penildon. **Farmacologia.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GRAHAM, Davey; SUZANNE, Dash, MEETEN, Frances. **TOC: Saiba como Diferenciar o Transtorno Obsessivo-Compulsivo das Manias e dos Rituais do Dia a Dia.** 1.ed. – São Paulo: Saraiva Educação, 2018.

Cordioli, A. V. **TOC - Manual de Terapia Cognitivo-Comportamental para o Transtorno Obsessivo-Compulsivo.** 2.ed. - Artmed, 2014.

Marchesi C, Tonna M, Maggini M. Obsessive-compulsive disorder followed by psychotic episode in long-term ecstasy misuse. **The World Journal of Biological Psychiatry** 2007, 1-4, Yale University Sterling Memorial, 2007.

Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. **Psychopharmacology: The fourth generation of progress.** New York: **Raven Press**; 1995.

Englisch S, Esslinger C, Inta D, et al. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with aripiprazole. **Clin Neuropharmacol.** 2009;32(4):227-229. doi:10.1097/WNF.0b013e31819cc8e6

Schirmbeck F, Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a critical review. **Curr Neuropharmacol.** 2012;10(1):88-95. doi:10.2174/157015912799362724

Del Casale A, Rapinesi C, Kotzalidis GD, et al. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: An activation likelihood estimate meta-analysis of fMRI studies. **World J Biol Psychiatry.** 2016;17(5):378-393. doi:10.3109/15622975.2015.1102323

Schirmbeck F., Mier D., Esslinger C., Rausch F., Englisch S., Eifler S., Meyer-Lindenberg A., Kirsch P., Zink M. Increased orbitofrontal cortex activation associated with “pro-obsessive” antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. **J. Psychiatry Neurosci.** 2015;40(2):89–99. doi:10.1503/jpn.140021

Leung JG, Palmer BA. Psychosis or Obsessions? Clozapine Associated with Worsening Obsessive-Compulsive Symptoms. **Case Rep Psychiatry.** 2016;2016:2180748. doi:10.1155/2016/2180748

Li H, Xing M, Zhang C. Antipsychotics-associated obsessive-compulsive symptoms: individualized treatments and clinical benefits of memantine: a case report. **Ann Palliat Med.** 2020;9(2):472-477. doi:10.21037/apm.2020.02.22

Fernandez-Egea E, Worbe Y, Bernardo M, Robbins TW. Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. **Psychol Med**. 2018;48(16):2668-2675. doi:10.1017/S003329171800017X

Wheaton MG, Rosenfield D, Foa EB, Simpson HB. Augmenting serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: What moderates improvement?. **J Consult Clin Psychol**. 2015;83(5):926-937. doi:10.1037/ccp0000025

Kokurcan A. Comparison of Clinical Characteristics Between the Patients with Schizophrenia on Clozapine Treatment with Those Taking Combination of Long-Acting Injectable and Oral Antipsychotics. **Noro Psikiyatir Ars**. 2019;56(3):219-223. Published 2019 Jul 16. doi:10.29399/npa.23548

Mier D, Schirmbeck F, Stoessel G, et al. Reduced activity and connectivity of left amygdala in patients with schizophrenia treated with clozapine or olanzapine. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**. 2019;269(8):931-940. doi:10.1007/s00406-018-0965-4

Biria M, Huang FX, Worbe Y, Fineberg NA, Robbins TW, Fernandez-Egea E. A cross sectional study of impact and clinical risk factors of antipsychotic-induced OCD. **Eur Neuropsychopharmacol**. 2019;29(8):905-913. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.06.006