

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA FLUOXETINA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO: REVISÃO DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

Data de submissão: 26/08/2024

Data de aceite: 01/10/2024

Isabella Melo Fernandes

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Marcos Antônio Mendonça

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Anna Gabriella Azevedo Sagário de Souza

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Caroline Melo Fernandes

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Giovanna Gomes Vieira

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Thomas Erik Pissinatti Camponêz

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Antônio Vitor Abreu Leite

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Luiza Severiano Carvalho de Mendonça

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é um distúrbio psiquiátrico que causa sofrimento significativo devido a obsessões e compulsões. A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), é amplamente utilizada para tratar o TOC, agindo ao aumentar os níveis de serotonina no cérebro, o que melhora os sintomas. Estudos demonstram que a fluoxetina é eficaz na redução dos sintomas de TOC e pode ser comparável a outros tratamentos, como a clomipramina. A dose inicial recomendada é 20 mg/dia, podendo ser ajustada conforme necessário. A fluoxetina tem uma meia-vida longa, permitindo um regime de dosagem menos frequente. Efeitos colaterais comuns incluem náusea e insônia, enquanto efeitos graves, como retenção urinária e síndrome serotoninérgica, são menos frequentes. A fluoxetina é uma opção terapêutica valiosa para o TOC, mas o tratamento deve ser personalizado e monitorado para garantir a eficácia e a segurança.

PALAVRAS-CHAVE: *Transtorno Obsessivo-Compulsivo; Fluoxetina; tratamento.*

EFFICACY AND SAFETY OF FLUOXETINE IN THE TREATMENT OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER: A REVIEW OF CLINICAL EVIDENCE AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

ABSTRACT: Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a psychiatric condition that causes significant distress due to obsessions and compulsions. Fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), is widely used to treat OCD by increasing serotonin levels in the brain, which alleviates symptoms. Studies show that fluoxetine effectively reduces OCD symptoms and is comparable to other treatments, such as clomipramine. The recommended initial dose is 20 mg/day, which can be adjusted as needed. Fluoxetine has a long half-life, allowing for a less frequent dosing regimen. Common side effects include nausea and insomnia, while severe effects, such as urinary retention and serotonin syndrome, are less frequent. Fluoxetine is a valuable therapeutic option for OCD, but treatment should be personalized and monitored to ensure effectiveness and safety.

KEYWORDS: Obsessive-Compulsive Disorder; Fluoxetine; treatment.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é um distúrbio psiquiátrico grave caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. As obsessões são pensamentos intrusivos, imagens ou impulsos que provocam intensa ansiedade, enquanto as compulsões são comportamentos repetitivos realizados para reduzir essa ansiedade ou prevenir algum evento temido. A gravidade do TOC pode variar, mas a condição geralmente resulta em um significativo sofrimento emocional e funcional, afetando a capacidade do indivíduo de realizar atividades diárias e manter relações interpessoais. A prevalência do TOC é consistente entre homens e mulheres, com início possível na infância, adolescência ou vida adulta. No entanto, a identificação e o tratamento do TOC podem ser desafiadores devido à natureza complexa e frequentemente oculta dos sintomas (MORI AYUB JG, et al., 2022).

A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento do TOC. Seu mecanismo de ação envolve a inibição do transportador de serotonina (SERT), que resulta no aumento dos níveis de serotonina nas sinapses neuronais e, conseqüentemente, na modulação da neurotransmissão serotoninérgica. A fluoxetina também atua como um antagonista nos receptores 5-HT_{2c} e promove a dessensibilização dos receptores 5-HT_{1a}, aspectos que contribuem para sua eficácia no tratamento de transtornos relacionados à serotonina, incluindo o TOC (BULUT ÖF, et al., 2022). Este perfil farmacológico torna a fluoxetina uma escolha terapêutica valiosa, especialmente considerando a necessidade de terapias eficazes para o TOC.

Diversos estudos clínicos e evidências empíricas corroboram a eficácia da fluoxetina no tratamento do TOC. Comparada a outros ISRSs, a fluoxetina demonstrou uma redução significativa dos sintomas obsessivo-compulsivos e uma melhora na funcionalidade dos pacientes. Estudos comparativos indicam que a fluoxetina pode ser tão eficaz quanto outras opções de tratamento, como a clomipramina, considerada um padrão de referência para o tratamento do TOC. A eficácia da fluoxetina é particularmente notável em sua capacidade de proporcionar alívio dos sintomas com uma abordagem relativamente bem tolerada pelos pacientes (AGRAWAL A, et al., 2024). No entanto, a resposta ao tratamento pode variar, e a fluoxetina pode não ser eficaz para todos os pacientes, evidenciando a importância de uma abordagem personalizada no tratamento do TOC.

A dosagem e a duração do tratamento com fluoxetina são aspectos críticos para a eficácia do tratamento. A dosagem inicial geralmente recomendada para adultos é de 20 mg por dia, podendo ser aumentada conforme necessário e tolerada, com doses que podem chegar a 40 mg por dia. A fluoxetina possui uma meia-vida relativamente longa, o que permite um regime de dosagem menos frequente em comparação com outros ISRSs. O tratamento com fluoxetina deve ser mantido por um período prolongado para garantir a eficácia contínua e minimizar o risco de recaídas dos sintomas. A adesão ao regime de dosagem e o acompanhamento regular são essenciais para ajustar a medicação e otimizar os resultados do tratamento. A fluoxetina também pode ser utilizada em combinação com outras abordagens terapêuticas, como a terapia cognitivo-comportamental, para melhorar os resultados globais do tratamento (AGRAWAL A, et al., 2024; WILSON M, et al., 2022).

Os efeitos colaterais da fluoxetina são geralmente leves a moderados, mas podem incluir dor de cabeça, náusea, insônia, fadiga e diarreia. Estes efeitos são comuns e frequentemente diminuem com o tempo à medida que o corpo se adapta à medicação. No entanto, a fluoxetina também pode estar associada a efeitos colaterais mais graves, como apatia, ideação suicida e retenção urinária. A retenção urinária, embora rara, é uma condição em que o paciente tem dificuldade em esvaziar a bexiga completamente, o que pode levar a complicações graves se não for tratado adequadamente. A retenção urinária associada à fluoxetina foi observada em alguns casos, mas é uma ocorrência infrequente. A monitorização cuidadosa dos pacientes e a consideração dos riscos e benefícios do tratamento são essenciais para garantir a segurança e eficácia do uso de fluoxetina (BULUT ÖF, et al., 2022). Outros efeitos colaterais graves são menos comuns, mas a vigilância contínua é necessária para detectar e gerenciar possíveis complicações.

Além dos efeitos colaterais físicos, é importante considerar as implicações emocionais e psicológicas do tratamento com fluoxetina. Embora a fluoxetina seja eficaz para muitas pessoas, a resposta ao tratamento pode variar, e os pacientes podem experimentar uma gama de efeitos emocionais. A gestão dos efeitos colaterais e a comunicação aberta entre o paciente e o profissional de saúde são fundamentais para otimizar o tratamento e garantir que o TOC seja gerido de forma eficaz e segura (WILSON M, et al., 2022; BULUT ÖF, et al., 2022).

A fluoxetina é uma opção terapêutica importante para o tratamento do TOC, oferecendo uma abordagem eficaz e relativamente bem tolerada para muitos pacientes. No entanto, o tratamento do TOC deve ser personalizado para cada paciente, levando em consideração a dosagem, a duração do tratamento e os potenciais efeitos colaterais. A fluoxetina, com seu perfil farmacológico específico e evidências clínicas robustas, continua a ser uma ferramenta valiosa no manejo do TOC, embora a monitorização cuidadosa e a avaliação contínua do tratamento sejam essenciais para garantir os melhores resultados possíveis. Em futuras seções, abordaremos com mais profundidade o mecanismo de ação da fluoxetina, as evidências clínicas relacionadas ao seu uso e uma análise detalhada dos efeitos colaterais e considerações de segurança (AGRAWAL A, et al., 2024; BHARTHI K, et al., 2024; WILSON M, et al., 2022; BULUT ÖF, et al., 2022).

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “obsessive-compulsive disorder, fluoxetina, treatment” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2019 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 736 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024), resultou em um total de 77 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 25 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 25 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 25 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 17 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

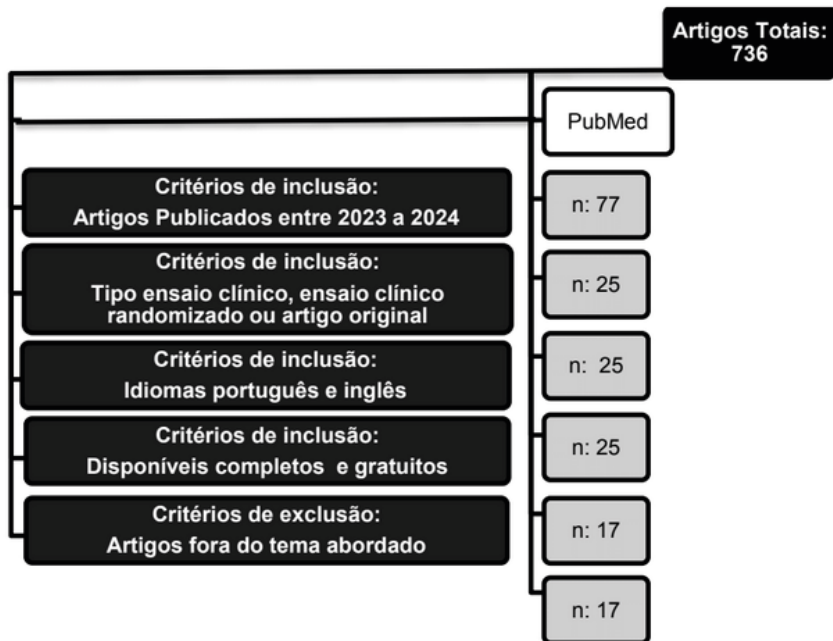


Figura 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

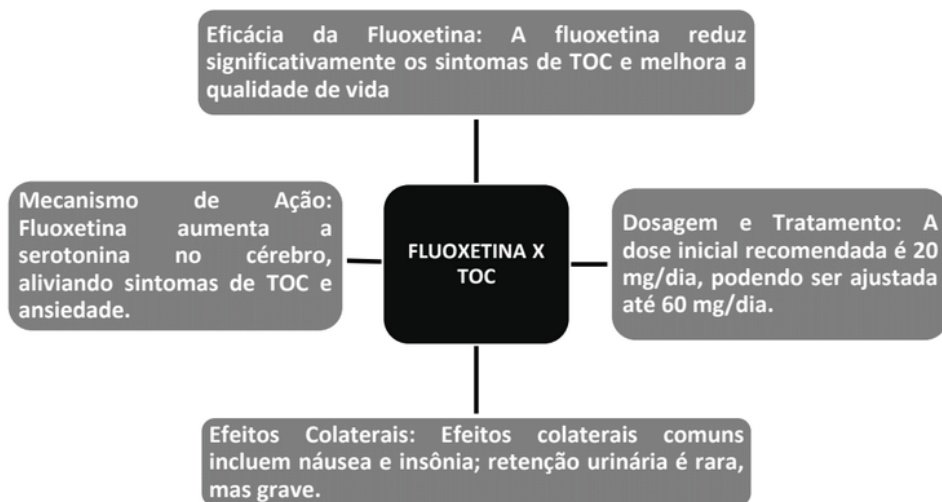


Figura 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é um transtorno mental caracterizado por obsessões, que são pensamentos intrusivos e persistentes que causam ansiedade, e compulsões, que são comportamentos repetitivos realizados para reduzir essa ansiedade. O TOC pode severamente impactar a qualidade de vida e a funcionalidade diária dos indivíduos afetados. O tratamento do TOC frequentemente envolve uma combinação de terapias, incluindo abordagens farmacológicas e psicoterapêuticas (AGRAWAL A, et al., 2024; BHARTHI K, et al., 2024; WILSON M, et al., 2022; BULUT ÖF, et al., 2022).

Mecanismo de Ação da Fluoxetina:

A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) amplamente utilizado no tratamento de TOC e outros transtornos psiquiátricos. O principal mecanismo de ação da fluoxetina é a inibição da recaptação de serotonina no cérebro, o que aumenta a disponibilidade desse neurotransmissor nas sinapses neuronais. Esse aumento de serotonina é associado à melhora dos sintomas de TOC, pois a serotonina desempenha um papel crucial na regulação do humor e da ansiedade (BULUT ÖF, et al., 2022).

Além da inibição da recaptação de serotonina, a fluoxetina também afeta outros sistemas de neurotransmissores. Ela possui efeitos antagonistas no receptor 5-HT_{2c} e inibe o transportador de norepinefrina (NET), o que pode contribuir para suas propriedades terapêuticas e efeitos colaterais. O bloqueio dos receptores 5-HT_{1a}, que pode reduzir a contração da bexiga, e o antagonismo do receptor 5-HT_{2c} também influenciam a micção e podem explicar a variabilidade nos efeitos colaterais observados (BULUT ÖF, et al., 2022).

Evidências Clínicas e Estudos:

A eficácia da fluoxetina no tratamento do TOC é respaldada por diversas evidências clínicas. Estudos demonstraram que a fluoxetina, assim como outros ISRSs, pode proporcionar alívio significativo dos sintomas de TOC. Em um caso relatado, a fluoxetina foi eficaz em tratar um paciente com TOC associado a onicotilomania, com melhora observada após a troca de paroxetina para fluoxetina, apesar de uma recaída parcial dos sintomas de TOC (ALJHANI S. et al., 2022). Outro estudo sugeriu que a fluoxetina pode ser eficaz mesmo em doses relativamente pequenas e pode ter um impacto duradouro sobre os sintomas, com melhora que persiste mesmo após a descontinuação do medicamento (ALJHANI S. et al., 2022). Estudos experimentais também sugerem que a fluoxetina pode ser útil em combinação com outras terapias para melhorar os resultados no tratamento de TOC. A combinação de fluoxetina com S-cetamina foi eficaz em estudos com camundongos, demonstrando um efeito positivo no comportamento compulsivo (ALJHANI S. et al., 2022). Esses resultados indicam que a fluoxetina pode potencializar os efeitos de outros tratamentos, oferecendo uma abordagem combinada para o manejo do TOC.

Dosagem e Duração do Tratamento:

A dosagem e a duração do tratamento com fluoxetina podem variar dependendo da gravidade do TOC e da resposta do paciente ao medicamento. Geralmente, a dose inicial recomendada para adultos é de 20 mg/dia, podendo ser ajustada conforme a resposta clínica e a tolerância do paciente. Em alguns casos, doses de até 60 mg/dia podem ser usadas, especialmente em pacientes que não respondem adequadamente à dose inicial (ALJHANI S. et al., 2022).

A fluoxetina é frequentemente administrada por períodos prolongados para garantir a eficácia contínua e a prevenção de recaídas. A duração do tratamento pode variar de meses a anos, dependendo da resposta do paciente e da presença de sintomas residuais. A resposta ao tratamento deve ser monitorada regularmente para ajustar a dose conforme necessário e para avaliar a eficácia e a tolerância ao medicamento (BULUT ÖF, et al., 2022).

Efeitos Colaterais e Segurança:

Embora a fluoxetina seja geralmente bem tolerada, pode causar efeitos colaterais que variam de leves a graves. Os efeitos colaterais comuns incluem náusea, insônia, disfunção sexual e perda de apetite. Em casos mais raros, a fluoxetina pode causar retenção urinária, um efeito colateral que foi raramente reportado em casos de monoterapia (BULUT ÖF, et al., 2022). O mecanismo proposto para a retenção urinária é o aumento do tônus do esfíncter uretral externo devido ao bloqueio dos receptores 5-HT_{1a} e ao efeito inibitório no transportador de norepinefrina (NET) (BULUT ÖF, et al., 2022).

Outros efeitos colaterais menos comuns, mas mais graves, incluem síndrome serotoninérgica, que pode ocorrer quando a fluoxetina é combinada com outros medicamentos que afetam a serotonina. É crucial monitorar os pacientes para sinais de interação medicamentosa e ajustar o tratamento conforme necessário para evitar efeitos adversos (BULUT ÖF, et al., 2022).

Além disso, a fluoxetina pode causar efeitos secundários relacionados ao ciclo menstrual em mulheres, com variações na resposta ao medicamento dependendo da fase do ciclo estral (ALJHANI S. et al., 2022). A influência dos hormônios sexuais femininos na eficácia e na segurança da fluoxetina é uma consideração importante, especialmente em mulheres em idade fértil.

O TOC é um transtorno complexo que requer um tratamento abrangente e personalizado. A fluoxetina, como ISRS, desempenha um papel importante no manejo dos sintomas obsessivo-compulsivos, oferecendo alívio significativo e, em muitos casos, melhora duradoura dos sintomas. A compreensão do mecanismo de ação da fluoxetina, das evidências clínicas disponíveis e dos efeitos colaterais potenciais é crucial para otimizar o tratamento e garantir a segurança do paciente.

CONCLUSÃO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é uma condição psiquiátrica complexa que afeta milhões de indivíduos em todo o mundo, manifestando-se através de obsessões e compulsões que prejudicam significativamente a qualidade de vida. O tratamento eficaz do TOC é crucial para a melhoria da funcionalidade e do bem-estar dos pacientes. A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), tem se estabelecido como uma opção terapêutica valiosa no manejo do TOC devido ao seu perfil farmacológico e às evidências clínicas robustas que sustentam sua eficácia. A fluoxetina, desde sua introdução no mercado, tem sido amplamente utilizada no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos, incluindo o TOC. Sua eficácia no tratamento do TOC é suportada por uma série de estudos clínicos e evidências empíricas que mostram uma redução significativa dos sintomas obsessivo-compulsivos. Como um ISRS, a fluoxetina atua aumentando os níveis de serotonina no cérebro, o que contribui para a modulação da neurotransmissão serotoninérgica. Esse aumento da serotonina é essencial para a redução da ansiedade e dos sintomas associados ao TOC. A fluoxetina se destaca entre os ISRSs devido à sua eficácia comprovada, perfil de segurança relativamente favorável e a possibilidade de ser usada em combinação com outras terapias, como a terapia cognitivo-comportamental, para melhorar os resultados do tratamento. Diversos estudos têm investigado a eficácia da fluoxetina no tratamento do TOC, demonstrando que ela pode proporcionar alívio significativo dos sintomas. Um estudo notável demonstrou que a fluoxetina foi eficaz na redução dos sintomas obsessivo-compulsivos e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Outro estudo ressaltou que a fluoxetina, mesmo em doses relativamente pequenas, pode ter um impacto duradouro sobre os sintomas, com uma melhora que persiste mesmo após a descontinuação do medicamento. A combinação de fluoxetina com outras abordagens terapêuticas também tem mostrado resultados promissores. Por exemplo, a fluoxetina combinada com S-cetamina demonstrou efeitos positivos no comportamento compulsivo em estudos experimentais com camundongo. Estudos adicionais confirmam a eficácia da fluoxetina em comparação com outros tratamentos, como a clomipramina, considerada o padrão de referência para o TOC. A fluoxetina tem sido comparada favoravelmente com a clomipramina em termos de redução dos sintomas e tolerância pelos pacientes. A alta taxa de resposta observada em alguns estudos pode ser atribuída à seleção de pacientes em início de tratamento e à exclusão de casos resistentes ao tratamento. A eficácia da fluoxetina é especialmente relevante em populações adolescentes e adultas, onde a medicação pode oferecer alívio significativo e duradouro dos sintomas de TOC. A dosagem e a duração do tratamento com fluoxetina são fatores cruciais para o sucesso do tratamento. A dose inicial recomendada para adultos é geralmente de 20 mg por dia, com ajustes possíveis com base na resposta clínica e na tolerância do paciente. Em alguns casos, doses de até 60 mg por dia podem ser necessárias,

especialmente para pacientes que não respondem adequadamente à dose inicial. A fluoxetina possui uma meia-vida relativamente longa, o que permite uma dosagem menos frequente em comparação com outros ISRSs. Essa característica é vantajosa para a adesão ao tratamento e para a manutenção da eficácia ao longo do tempo. A duração do tratamento com fluoxetina pode variar, mas geralmente é mantida por um período prolongado para garantir a eficácia contínua e prevenir recaídas. A monitorização regular da resposta ao tratamento e a ajustamento da dose conforme necessário são essenciais para otimizar os resultados e minimizar o risco de efeitos colaterais. A combinação da fluoxetina com outras abordagens terapêuticas, como a terapia cognitivo-comportamental, pode melhorar ainda mais os resultados do tratamento, oferecendo uma abordagem abrangente para o manejo do TOC. Embora a fluoxetina seja geralmente bem tolerada, pode causar efeitos colaterais que variam de leves a graves. Os efeitos colaterais comuns incluem dor de cabeça, náusea, insônia, fadiga e diarreia. Esses efeitos são frequentemente transitórios e diminuem com o tempo à medida que o corpo se adapta à medicação. No entanto, a fluoxetina também pode estar associada a efeitos colaterais mais graves, como apatia, ideação suicida e retenção urinária. A retenção urinária, embora rara, é uma condição em que o paciente tem dificuldade em esvaziar a bexiga completamente, o que pode levar a complicações graves se não for tratado adequadamente. Outros efeitos colaterais graves, como a síndrome serotoninérgica, podem ocorrer quando a fluoxetina é combinada com outros medicamentos que afetam a serotonina. É essencial monitorar os pacientes para sinais de interação medicamentosa e ajustar o tratamento conforme necessário para evitar efeitos adversos. Além disso, a fluoxetina pode ter efeitos secundários relacionados ao ciclo menstrual em mulheres, com variações na resposta ao medicamento dependendo da fase do ciclo estral. A consideração dos efeitos colaterais e a vigilância contínua são cruciais para garantir a segurança do paciente e otimizar o tratamento. O TOC é um transtorno complexo que requer uma abordagem personalizada no tratamento. A fluoxetina, com seu perfil farmacológico específico e evidências clínicas robustas, desempenha um papel importante no manejo dos sintomas obsessivo-compulsivos. No entanto, a resposta ao tratamento pode variar entre os pacientes, e é fundamental personalizar o tratamento com base nas características individuais de cada paciente, incluindo a dosagem, a duração do tratamento e a consideração dos efeitos colaterais. Uma abordagem personalizada deve levar em consideração as características individuais do paciente, incluindo a gravidade do TOC, a presença de comorbidades e a resposta ao tratamento. A fluoxetina pode ser utilizada em combinação com outras terapias, como a terapia cognitivo-comportamental, para melhorar os resultados do tratamento e oferecer uma abordagem abrangente para o manejo do TOC. A monitorização regular da resposta ao tratamento e o ajuste da medicação conforme necessário são essenciais para otimizar os resultados e garantir a segurança do paciente. Em futuras investigações, seria valioso explorar mais profundamente o impacto da fluoxetina em diferentes subpopulações de

pacientes com TOC, incluindo adolescentes e adultos. Estudos adicionais podem ajudar a esclarecer a eficácia da fluoxetina em diferentes grupos etários e a identificar estratégias para melhorar os resultados do tratamento. Além disso, a investigação dos efeitos colaterais a longo prazo e das interações medicamentosas é crucial para garantir a segurança e eficácia contínuas do tratamento com fluoxetina. O tratamento do TOC é um desafio complexo que exige uma abordagem abrangente e personalizada. A fluoxetina, como ISRS amplamente utilizado, oferece uma opção terapêutica eficaz para o manejo dos sintomas obsessivo-compulsivos, com um perfil farmacológico favorável e evidências clínicas robustas que sustentam sua eficácia. A compreensão do mecanismo de ação da fluoxetina, a análise das evidências clínicas, a consideração da dosagem e duração do tratamento, e a avaliação dos efeitos colaterais são fundamentais para otimizar o tratamento e garantir a segurança do paciente. Embora a fluoxetina seja uma ferramenta valiosa no manejo do TOC, é essencial adotar uma abordagem personalizada e considerar os aspectos individuais de cada paciente para alcançar os melhores resultados possíveis. A vigilância contínua e a avaliação regular do tratamento são cruciais para ajustar a medicação conforme necessário e para garantir a segurança e eficácia do tratamento. A fluoxetina continua a ser uma opção terapêutica importante no tratamento do TOC, e a pesquisa contínua e a investigação de novas estratégias de tratamento são essenciais para melhorar ainda mais o manejo dessa condição complexa.

REFERÊNCIAS

Agrawal A, et al. **Transcranial direct current stimulation as early augmentation in adolescent obsessive compulsive disorder: A pilot proof-of-concept randomized control trial.** World J Clin Pediatr. 2024 Jun 9;13(2):93138.

Levy DM, et al. **Off-label higher doses of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: Safety and tolerability.** Compr Psychiatry. 2024 Aug;133:152486.

Sohel AJ, et al. **Fluoxetine.** 2024 Feb 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29083803.

Bharthi K, et al. **Impact of Cytochrome P450 Genetic Variation on Patient-Reported Symptom Improvement and Side Effects Among Children and Adolescents Treated with Fluoxetine.** J Child Adolesc Psychopharmacol. 2024 Feb;34(1):21-27.

Zhai R, et al. **Rhesus monkeys exhibiting spontaneous ritualistic behaviors resembling obsessive-compulsive disorder.** Natl Sci Rev. 2023 Dec 8;10(11):nwad312.

Tilaki EH, et al. **Reboxetine Combination Therapy With Fluoxetine in Moderate to Severe Obsessive-Compulsive Disorder: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial.** Clin Neuropharmacol. 2023 Sep-Oct 01;46(5):175-180.

Pal A, et al. **Erythema Multiforme in a Drug-Naive Patient of Obsessive-Compulsive Disorder Initiated on Fluoxetine.** J Clin Psychopharmacol. 2023 Sep-Oct 01;43(5):466-468.

Orsolini L, et al. **Lurasidone as add-on to fluoxetine in obsessive-compulsive disorder with comorbid restrictive anorexia: a case report.** *Int Clin Psychopharmacol.* 2024 May 1;39(3):211-214.

Bruggeman C, O'Day CS. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Toxicity.** 2023 Jul 4. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30521236.

Wilson M, Tripp J. **Clomipramine.** 2022 Dec 11. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31082050.

Aljhani S. et al. **Fluoxetine for the treatment of onychotillomania associated with obsessive-compulsive disorder: a case report.** *J Med Case Rep.* 2022 Nov 20;16(1):431.

Mori Ayub JG, et al. **S-ketamine exerts sex- and dose-dependent anti-compulsive-like effect as monotherapy or in augmentation to fluoxetine.** *Eur J Pharmacol.* 2022 Dec 15;937:175382.

Bulut ÖF, Karayağmurlu A, Kaya İ. **Fluoxetine Related Urinary Retention in a 15-Year-Old Girl: a Case Report.** *Noro Psikiyatrs Ars.* 2022 Aug 16;59(3):246-247.

Jang DY, et al. **Fluoxetine Decreases Phagocytic Function via REV-ERB α in Microglia.** *Neurochem Res.* 2023 Jan;48(1):196-209.

Manning EE, et al. **Distinct Patterns of Abnormal Lateral Orbitofrontal Cortex Activity During Compulsive Grooming and Reversal Learning Normalize After Fluoxetine.** *Biol Psychiatry.* 2023 Jun 1;93(11):989-999.

Dad HA, et al. **Neoteric Approach of Fluoxetine Laden Orodispersible Film for Non-compliant Pediatric Patients of Selective Mutism and Obsessive-compulsive Disorder.** *Turk J Pharm Sci.* 2021 Dec 31;18(6):683-694.

17: Bez Y, Coffey BJ. **Fluoxetine-Induced Serum Sickness-Like Reaction in na Adolescent with Obsessive Compulsive Disorder and Diabetes.** *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2021 Nov;31(9):646-649.