



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO AUGUSTO BRANCO BENTO PARREIRA

***EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA REPETITIVA NO TRATAMENTO DA PERTURBAÇÃO
OBESSIVO-COMPULSIVA***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

Trabalho realizado sob orientação de:

DR. GONÇALO MIGUEL ABREU E SANTOS

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOÃO FERREIRA DE MACEDO E SANTOS

MAIO / 2023

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA
NO TRATAMENTO DA PERTURBAÇÃO OBESSIVO-COMPULSIVA**

PEDRO AUGUSTO BRANCO BENTO PARREIRA ¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

paugusto1999@gmail.com

Trabalho orientado por:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOÃO FERREIRA DE MACEDO E SANTOS
(Orientador)

Professor Catedrático, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

amacedo@ci.uc.pt

DR. GONÇALO MIGUEL ABREU E SANTOS (Co-Orientador)

Assistente de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

gmas91@gmail.com

Índice

ABREVIATURAS.....	5
RESUMO	7
ABSTRACT	8
1- INTRODUÇÃO	9
2- MÉTODOS.....	11
3- RESULTADOS:	13
3.1 - Área motora pré-suplementar (pré-SMA)	13
3.2 - Córtex orbitofrontal (OFC)	19
3.3 - Córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC)	23
3.4 - Córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior.....	28
3.5 - Córtex pré-frontal dorsolateral direito e área motora suplementar	30
3.6 - Córtex cingulado anterior dorsal.....	31
3.7 - Tabela critérios de inclusão.....	33
3.8 - Tabela critérios de exclusão	35
3.9 - Tabela revisão de resultados.....	38
4 - DISCUSSÃO	41
4.1 - Dados demográficos.....	41
4.2 - Eficácia da rTMS	41
4.3 - Tolerabilidade e efeitos adversos:	44
5 - CONCLUSÃO	46
6 - REFERÊNCIAS.....	47

ABREVIATURAS

POC- Perturbação obsessivo-compulsiva

TMS- Estimulação magnética transcraniana

rTMS- Estimulação magnética transcraniana repetitiva

cTBS- Estimulação theta-burst contínua

iTBS- Estimulação theta-burst contínua

ECT- Eletroconvulsioterapia

SMA- Área motora suplementar

OFC- Córtex orbitofrontal

DLPFC- Córtex pré-frontal dorsolateral

SSRI- Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

SRNI- Inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina

TCC- Terapia cognitivo-comportamental

ACT- Terapia de aceitação e compromisso

FDA- U.S. Food and Drug Administration

DSM-IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Y-BOCS- Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

Y-BOCS-SR- Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale – Self-Report

HAMA ou HARS- Hamilton Anxiety Rating Scale

HAMD ou HDRS- Hamilton Depression Rating Scale

CGI-I- Clinical Global Impression-Improvement

CGI-S- Clinical Global Impression-Severity

MADRS- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

BDI-II- Beck Depression Inventory-II

BAS- Brief Anxiety Scale

BAI- Beck Anxiety Inventory

BABS- Brown Assessment of Beliefs Scale

OCD-VAS- Obsessive Compulsive Disorder-Visual Analog Scale

STAI-YA- State Anxiety Inventory

GAF- Global Assessment of Functioning

HADS- Hospital Anxiety and Depression Scale

SF- 36- 36-item Short Form Health Survey

PGI-I- Patient Global Impression of Improvement

SCL-90- Symptom Checklist 90

AAQ-II- Acceptance and Action Questionnaire-II

CFQ- Cognitive Failures Questionnaire

Zung-SAS- Zung Self-Rating Anxiety Scale

SDS- Severity of Dependence Scale

PIC – Pressão intracraniana

RESUMO

Introdução: A Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) é uma condição clínica com elevada prevalência e com um significativo impacto psicossocial negativo em diversos domínios da vida do doente. Os antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (SSRI) e a Psicoterapia Cognitivo-comportamental têm uma eficácia significativa no tratamento desta perturbação, sobretudo combinando as duas modalidades. Contudo, um número razoável de doentes são refratários a estes tratamentos. Para estes casos refratários de POC, a estimulação magnética transcraniana (TMS) tem demonstrado eficácia no tratamento. Neste trabalho pretende-se realizar uma revisão sistemática da literatura relativa à eficácia da TMS, envolvendo as diferentes áreas alvo do córtex e a sua tolerabilidade no tratamento da POC.

Materiais e métodos: Realizou-se uma pesquisa da literatura envolvendo o uso da TMS no tratamento da POC, nas plataformas *PubMed*, *Embase* e *Web of Science Core Collection*, com o termo 'transcranial magnetic stimulation' e os sinónimos 'TMS', 'rTMS', 'theta burst stimulation', 'cTBS' e 'iTBS' e o termo 'obsessive compulsive disorder' e o sinónimo 'OCD'. Não foram aplicadas restrições temporais na pesquisa realizada, tendo a mesma sido efetuada no dia 17 de agosto de 2022. Do processo de seleção resultaram 26 ensaios randomizados duplamente cegos.

Resultados: Dos 26 ensaios selecionados, obtivemos 17 estudos com comparações entre o grupo placebo e o de tratamento, dos quais 8 demonstraram diferença significativa entre os 2 grupos. Suplementarmente, 3 estudos com desenho cruzado, onde a comparação foi entre o grupo placebo-real e o grupo real-placebo, 2 demonstraram eficácia do período em tratamento. Os restantes estudos determinaram que a modalidade de baixa frequência (1Hz) é a mais eficaz sobre o DLPFC direito, sendo a alta frequência (20Hz) a mais eficaz na estimulação sobre o córtex pré-frontal e o córtex cingulado anterior. A técnica cTBS é superior à iTBS, a ACT é semelhante à TMS, a estimulação do DLPFC direito é semelhante ao do esquerdo, sendo igualmente reportado que a TMS é mais eficaz como tratamento adjuvante. Dos 21 estudos que avaliaram a tolerabilidade, todos reportaram uma boa tolerabilidade da técnica.

Conclusão: Assim, a TMS revela ser uma terapêutica com elevado potencial no tratamento da POC, nomeadamente nos casos refratários à farmacologia e/ou psicoterapia, com eficácia comprovada em diversos estudos e sobretudo, um elevado perfil de segurança. Face à heterogeneidade dos resultados, justifica-se a realização de mais estudos, envolvendo um maior número de doentes e centros, permitindo o estabelecimento da TMS como uma terapêutica acessível e de aplicabilidade clínica estruturada num número cada vez maior de doentes com POC.

Palavras-chave: PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA, ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA, EFICÁCIA, TOLERABILIDADE

ABSTRACT

Introduction: Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a prevalent clinical condition with a significant negative impact psychosocial in several domains of the the patient's life. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) and Cognitive-Behavioral Psychotherapy are highly effective in treating this disorder. However, a large number of patients develop resistant forms of the disorder. For these patients, transcranial magnetic stimulation (TMS) has been shown to be effective in treating OCD. In the present work, we perform a systematic review of the literature on the effectiveness of TMS, involving the different target areas of the cortex and its tolerability in the treatment of OCD.

Materials and methods: A search of the literature was carried out involving the use of TMS in the treatment of OCD, on the platforms *PubMed*, *Embase* and *Web of Science Core Collection*, using the term 'transcranial magnetic stimulation' and the synonyms 'TMS', 'rTMS ', 'theta burst stimulation', 'cTBS' and 'iTBS' and the term 'obsessive-compulsive disorder' and the synonym 'OCD'. No time restrictions were applied to the research, which was carried out until August 17, 2022. The selection process resulted in 26 double-blind randomized trials.

Results: Of the 26 trials selected, we obtained 17 studies with comparisons between the placebo and treatment groups, of which 8 explained a significant difference between the 2 groups. Furthermore, 3 crossover design studies, where the comparison was between the real-placebo group and the placebo-real group, 2 demonstrated efficacy of the treatment period. The remaining studies determined that low frequency (1Hz) is most effective on the right DLPFC, high frequency (20Hz) is more effective in stimulating the prefrontal cortex and anterior cingulate cortex, the cTBS technique is superior to iTBS, ACT is similar to TMS, stimulation of the right DLPFC is similar to the left and that TMS is more effective as an adjunctive treatment. Of the 21 studies that evaluated tolerability, all reported good tolerability of the technique.

Conclusion: Thus, TMS proves to be a therapy with high potential in the treatment of OCD, particularly in cases refractory to pharmacology and/or psychotherapy, with proven efficacy in several studies and, above all, a high safety profile. Taking into account the heterogeneity of the results, further studies are justified, involving a greater number of patients and centers, allowing the establishment of TMS as an accessible treatment with structured clinical applicability in an increasing number of patients with OCD.

Keywords: OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER, REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION, EFFECTIVENESS, TOLERABILITY

1- INTRODUÇÃO

A Perturbação Obsessivo-compulsiva (POC) é uma condição crônica que afeta 2,5 a 3% da população mundial e que se associa a um impacto funcional importante. Caracterizada pela presença de obsessões e/ou compulsões, constitui uma perturbação neuropsiquiátrica complexa cuja etiopatogenia e substrato neurobiológico ainda não são completamente conhecidos.¹

Contudo, com base na evidência atual, acredita-se que a neurofisiopatologia da POC envolva uma anomalia em 5 circuitos neuronais. O circuito fronto-límbico, que inclui a amígdala e o córtex pré-frontal ventromedial; o circuito sensoriomotor, que inclui a área motora suplementar (SMA), o putamen e o tálamo; o circuito cognitivo anterior, que envolve o giro frontal inferior, o córtex pré-frontal ventrolateral, o estriado anterior e o tálamo; o circuito afetivo anterior, que inclui o córtex orbitofrontal (OFC), o núcleo accumbens e o tálamo e, por último, o circuito cognitivo-dorsal, que inclui o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e o córtex pré-frontal dorsomedial.²

Atualmente, as terapêuticas de primeira linha na POC incluem os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) e a terapia cognitivo-comportamental (TCC) com exposição e prevenção de resposta que, para garantirem maior eficácia, são geralmente usadas em combinação. Todavia, cerca de metade dos doentes diagnosticados não respondem aos tratamentos de primeira linha. Outras estratégias farmacológicas, como os inibidores não-seletivos da recaptação da serotonina como a clomipramina, primeiro fármaco a demonstrar clara eficácia na POC, há cerca de cinquenta anos. A junção de antipsicóticos atípicos aos SSRI também potencia a eficácia. Outros fármacos como os inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina (SRNI) têm uma eficácia menos comprovada. Apesar da terapia cognitivo-comportamental (TCC) com exposição e prevenção de resposta ser o tratamento psicológico standard, outras formas como as terapias de 3ª geração, tal como a terapia de aceitação e compromisso, entre outras, já demonstram, igualmente, evidência de alguma eficácia no tratamento da POC. Porém, após a instituição destas terapêuticas continuam a existir doentes que não respondem ao tratamento.¹

A Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) surge como uma técnica de neuromodulação que tem demonstrado eficácia no tratamento das formas mais resistentes da POC e como tal, se posiciona como alternativa nesses casos. Aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2018 para o tratamento da POC³, tem sido alvo de estudos

de eficácia com o objetivo de confirmar a sua eficácia e padronizar o melhor alvo terapêutico. Pois, ao contrário da depressão, onde a TMS já reúne um grande consenso e tem um alvo preferencial e específico, nomeadamente o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC)^{4,5}, na POC, a eficácia e o alvo mais adequado da TMS continuam a ser alvo de estudo e controvérsia.^{6,7} Neste trabalho pretende-se realizar uma revisão sistemática da literatura relativa à eficácia da TMS, envolvendo as diferentes áreas alvo do córtex e a sua tolerabilidade no tratamento da POC.

2- MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science Core Collection com o termo 'transcranial magnetic stimulation' e os sinónimos 'TMS', 'rTMS', 'theta burst stimulation', 'cTBS' e 'iTBS' e o termo 'obsessive compulsive disorder' e o sinónimo 'OCD'. Não foram aplicadas restrições temporais na pesquisa realizada, tendo a mesma sido efetuada no dia 17 de agosto de 2022. Como filtros de idioma, foram incluídos apenas artigos em inglês.

Desta pesquisa resultaram 927 artigos. Numa primeira abordagem foram excluídos artigos duplicados e que se referissem a outras patologias que não a POC. Posteriormente excluímos artigos que falassem isoladamente da POC ou da técnica de TMS. E, por fim, selecionamos apenas os estudos que fossem randomizados controlados e duplamente cegos. Concluiu-se assim o processo de seleção, resultando em 26 artigos randomizados controlados duplamente cegos envolvendo o tratamento da POC recorrendo a TMS. A opção de ensaios randomizados controlados duplamente cegos deve-se ao facto de estes representarem o desenho de estudo que garante uma maior robustez nos resultados.

O processo de seleção encontra-se esquematizado na Figura 1.

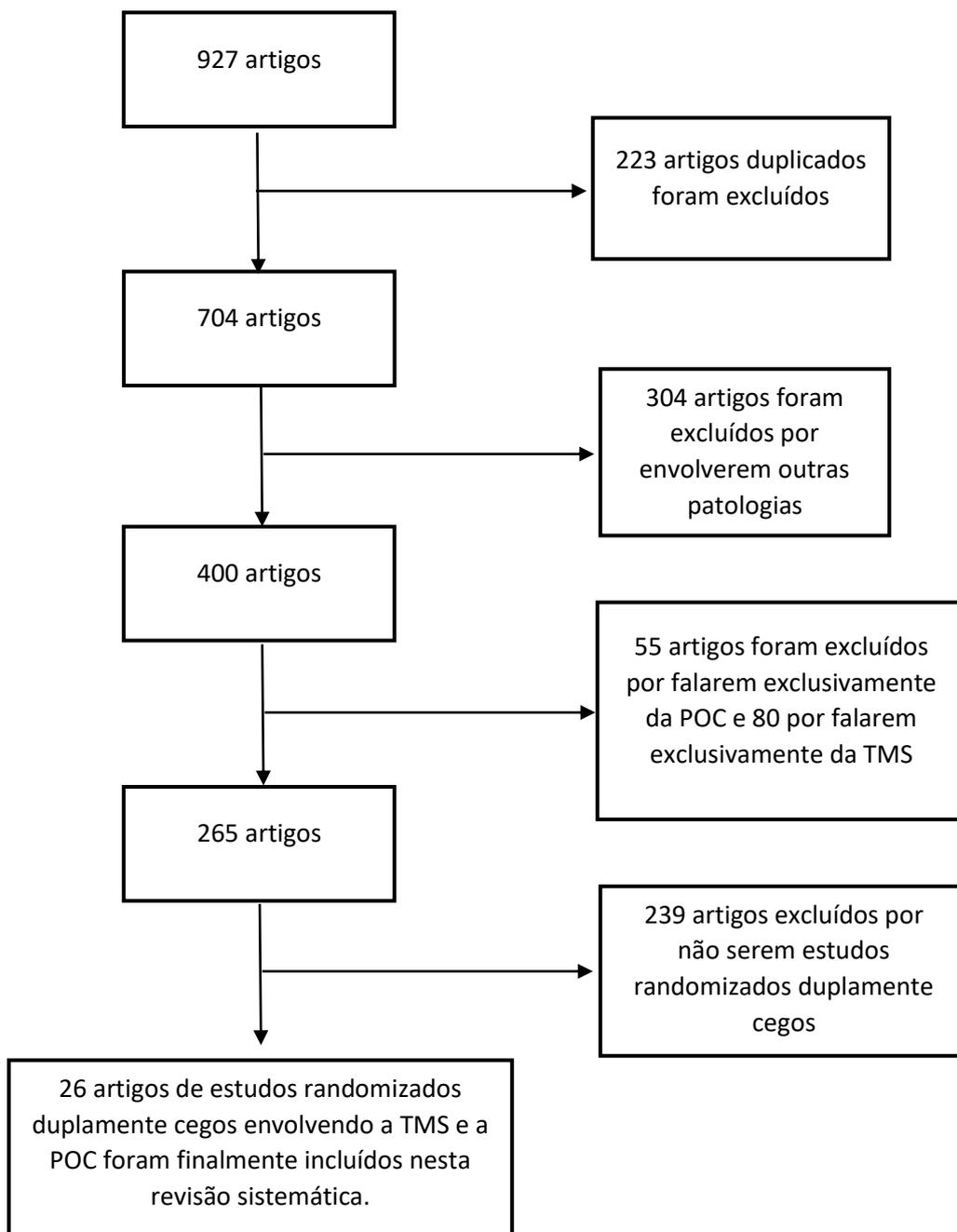


Figura 1 – Processo de seleção de resultados

3- RESULTADOS:

Após a pesquisa e seleção dos artigos foram incluídos 26 ensaios randomizados controlados duplamente cegos envolvendo a TMS e a POC, que serão descritos e analisados ao longo das próximas páginas. A organização dos estudos selecionados foi feita de acordo com a área do córtex estimulada e, dentro de cada área, a ordem respeita a data de publicação de cada estudo. Após a descrição dos estudos, inclui tabelas que descrevem os critérios de inclusão e exclusão de cada estudo, assim como uma tabela que faz uma revisão geral dos estudos.

3.1 - Área Motora pré-suplementar (pré-SMA)

Zou et al. 2022⁸

Neste estudo foi comparada a eficácia da rTMS sobre a área motora pré-suplementar em relação à terapia de aceitação e compromisso (ACT), envolvendo uma população de 63 doentes para receber tratamento com ACT (n=32) ou rTMS (n=31).

Nenhum dos doentes envolvidos neste estudo tinha recebido qualquer tratamento médico ou psicoterapêutico previamente ao estudo. Contudo, durante o mesmo, foi permitida a toma de sertralina em pequenas doses, que podia subir consoante as necessidades do doente, até um máximo de 200 mg/dia.

Os doentes do grupo ACT foram submetidos a 8 sessões de 120 minutos cada, 2 vezes por semana, durante 4 semanas. Já os doentes do grupo rTMS completaram um total de 20 sessões, 5 por semana, durante 4 semanas. Cada sessão consistiu em 1160 pulsos com uma frequência de 1Hz e intensidade de 100%.

Os *scores* usados na avaliação dos doentes foram as pontuações obtidas nas seguintes escalas: Y-BOCS, HAMD, HAMA, SCL-90, AAQ-II e CFQ. Os doentes foram avaliados no início e no fim do estudo e à 4ª e 8ª semanas de *follow-up*.

No início do estudo, os 2 grupos eram semelhantes entre si no que diz respeito às características demográficas, assim como nos diferentes *scores* avaliados.

Em relação aos resultados, foi observada uma redução significativa das pontuações no SCL-90 em ambos os grupos, na 4ª e 8ª semanas de *follow-up*. Contudo, sem diferença significativa entre os 2 grupos, exceto nos parâmetros depressão e outros itens, onde houve uma redução maior no grupo ACT.

Quanto às cotações observadas na Y-BOCS, HAMD e HAMA, não foi encontrada diferença significativa entre os 2 grupos após o término do tratamento. Na 4ª e 8ª semanas de *follow-up*, observámos uma redução significativa destes *scores* nos 2 grupos, com diferenças significativas apenas para os *scores* HAMD e HAMA (maior redução no grupo ACT).

No que se refere aos *scores* AAQ-II e CFQ, pudemos constatar uma redução significativa dos mesmos no grupo ACT, mas não no grupo rTMS em todos os momentos de avaliação posteriores ao tratamento. A diferença entre os 2 grupos foi igualmente significativa em todos os momentos de avaliação.

Ji et al. 2021⁹

Neste estudo foi avaliada a eficácia da rTMS sobre a área motora pré-suplementar em 37 doentes com POC, randomizados para receber tratamento real (n=20) ou placebo (n=17).

A avaliação dos participantes foi feita exclusivamente com a Y-BOCS antes e após o tratamento.

Foram efetuadas 14 sessões diárias, com uma frequência de 1 Hz e intensidade de 110%. A área de estimulação foi a área pré-SMA direita.

Como resultados, foi possível observar uma diferença significativa entre os 2 grupos no que se refere às alterações nas pontuações do Y-BOCS, havendo uma maior redução no grupo que recebeu o tratamento real. Foi ainda possível constatar uma maior taxa de doentes que cumpriram o critério de resposta (Y-BOCS<35%) no grupo ativo (9 em 20) em relação ao grupo placebo (2 em 17).

Harika-Germaneau et al. 2020¹⁰

Este estudo avaliou a eficácia da cTBS sobre a área motora suplementar em 30 doentes resistentes ao tratamento da POC, randomizados para receber cTBS real ou placebo.

A amostra final consistiu em 28 doentes (14 em cada grupo), devido ao abandono de 2 doentes do grupo placebo. No início do estudo, os grupos eram semelhantes entre si nas características demográficas, nos sintomas de POC, nas pontuações da Y-BOCS e nas suas características clínicas.

A medicação dos doentes foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, CGI-S, MADRS, BAS, GAF, BABS e HAD. Os doentes foram avaliados no início do estudo, após o tratamento e 6 semanas após o fim do tratamento.

Foram realizadas 30 sessões, 5 por semana, durante 6 semanas. Cada sessão consistiu em 600 pulsos (3 pulsos únicos bifásicos separados por 0.02 segundos (50Hz) repetidos a cada 0.2 segundos (5Hz) numa sessão com um total de 40 segundos), com uma intensidade de 70%.

Não foi encontrada diferença significativa entre os 2 grupos no *score* de Y-BOCS ou na percentagem de doentes que cumpriram os critérios de resposta ($Y-BOCS \leq 25\%$) após o final do tratamento e nas 6 semanas seguintes. Em relação aos objetivos secundários também não foram encontradas diferenças significativas entre os 2 grupos nas pontuações do CGI-S, MADRS, BAS, GAF, BABS e HAD.

Arumugham et al. 2018 ¹¹

Este estudo avaliou a eficácia da rTMS sobre a área motora pré-suplementar em 40 indivíduos com POC resistente à medicação, randomizados para receber rTMS real ou placebo.

A medicação foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, HAMD (apenas avaliados 17 dos 21 itens), HAMA e CGI-S. Os doentes foram avaliados no início do estudo e nas semanas 1, 2, 3 e 12 após o início do tratamento. O critério de resposta foi definido como uma redução no *score* de $Y-BOCS \geq 35\%$.

A amostra final consistiu em 36 doentes (19 no grupo ativo e 17 no grupo placebo). No início do estudo, não foram encontradas diferenças significativas nas características demográficas e clínicas dos 2 grupos.

Os doentes completaram um total de 18 sessões, divididas por 3 semanas. Cada sessão consistiu em 1200 pulsos, divididos em 4 sequências de 300 segundos cada, com um intervalo de 2 min entre elas. A frequência usada foi de 1Hz e a intensidade de 100%. A estimulação da pré-SMA foi bilateral.

Os resultados não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos no que se refere às pontuações do Y-BOCS, com uma taxa de resposta no grupo ativo de 32% (6/19) e de 18% (3/17) no grupo placebo. Em relação aos resultados secundários (HAM-D, HAM-A, CGI-S), estes também não demonstraram uma diferença significativa entre os 2 grupos.

Pelissolo et al. 2016¹²

Este estudo avaliou a eficácia da rTMS sobre a área motora pré-suplementar em 40 doentes com POC resistente ao tratamento médico, randomizados para receber tratamento real ou placebo.

A medicação foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, CGI-S, CGI-I, Maudsley Obsessive Compulsive Inventory, Obsessive Thoughts List, MADRS, BAS e GAF. Os doentes foram avaliados no início do estudo, no final do tratamento e 8 semanas após o fim do tratamento.

Apenas 36 doentes foram incluídos na análise final, sendo que desses, 3 não completaram o tratamento.

Foram completadas um total de 20 sessões, 5 por semana, durante 4 semanas. Cada sessão consistiu em 1500 pulsos (divididos em 4 sequências de 5 min cada, com um intervalo entre cada de 2 min), à frequência de 1Hz e intensidade de 100% do seu limiar motor. A estimulação foi bilateral e simultânea.

No início do estudo, os 2 grupos eram semelhantes entre si no que se deve ao sexo, à idade de início da doença, à duração da doença e nos diferentes *scores* avaliados.

No final do estudo, os 2 grupos não mostraram diferença significativa entre si nos diferentes *scores* avaliados. À 8ª semana de *follow-up*, a não significância entre os grupos manteve-se para todos os *scores* avaliados. Foi tentado procurar uma correlação entre os resultados negativos obtidos e alguns parâmetros como a idade, a duração da doença ou o *score* de Y-BOCS no início, mas sem sucesso.

Hawken et al. 2016¹³

Este estudo avaliou a eficácia da rTMS de baixa frequência (1Hz) sobre a área motora suplementar bilateralmente em 22 doentes de 2 locais (Turquia e Bulgária), randomizados para receber rTMS real (10) ou placebo (12).

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, HDRS-17, HDRS-21 e CGI. Os doentes foram avaliados no início do estudo, após o tratamento (após a 25ª sessão) e na 2ª e 6ª semanas após o fim do tratamento.

Não foram descritos os protocolos de rTMS utilizados nos 2 sítios.

No início do estudo, os grupos eram semelhantes entre si a nível da idade e sexo, assim como nos *scores* da Y-BOCS e HDRS-17, contudo a duração da doença mostrava-se significativamente maior nos doentes da Turquia, o que poderia indicar uma população mais refratária ao tratamento.

Quanto aos resultados, o estudo revelou uma redução gradual significativa no *score* de Y-BOCS ao longo das avaliações nos doentes que receberam tratamento rTMS, o que não se veio a verificar nos doentes do grupo placebo. A diferença entre os 2 grupos na última avaliação era significativa. Já o critério de resposta (definido como uma redução no Y-BOCS \geq 25%) foi atingido em cerca de 80% (8/10) no grupo que recebeu rTMS real e em cerca de 8% (1/12) no grupo que recebeu rTMS placebo. A redução média das pontuações da Y-BOCS no grupo tratado foi de 40%. Os *scores* da HDRS-21 e CGI também foram significativamente inferiores no grupo tratado em relação ao grupo placebo.

Gomes et al. 2012¹⁴

Este estudo avaliou a eficácia da rTMS sobre a área motora pré-suplementar em 22 doentes, randomizados para receber tratamento real (n=12) ou placebo (n=10).

O tratamento farmacológico foi mantido durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, Y-BOCS-SR, HAMD-24, HAMA-14, BDI-II, BAI e CGI-S. O critério de resposta foi definido como uma diminuição mínima no *score* da Y-BOCS de 25%. Os doentes foram avaliados no início do estudo, após o tratamento e 3 meses após o fim do tratamento.

Os doentes completaram um total de 10 sessões, 5 por semana, durante 2 semanas. Cada sessão teve uma duração de 20 minutos, utilizando uma frequência de 1 Hz, totalizando 1200 pulsos, à intensidade de 100%. A estimulação da pré-SMA foi bilateral e simultânea.

Nos resultados, os 2 grupos mostraram diferenças estatisticamente significativas em todos os *scores* avaliados após o final do tratamento, com exceção do HAMD-24. Em relação ao critério de resposta, observamos que 42% dos doentes no grupo ativo cumpriram-no, enquanto este valor desce para 12% no grupo placebo. Na análise ao 3º mês de *follow-up*, continuamos a observar uma diferença relevante nos *scores* de Y-BOCS e de CGI-S entre os 2 grupos, com menor diferença no *score* HAMA-14 e mantendo-se o *score* HAMD-24 sem diferença estatisticamente significativa. Ao 3º mês de *follow-up*, a percentagem de doentes que cumpriam os critérios de resposta diminuiu para 35% no grupo ativo e 6.02% no grupo placebo.

Mantovani et al. 2010 ¹⁵

Neste estudo foi avaliada a eficácia da rTMS sobre a área motora pré-suplementar bilateralmente em indivíduos com POC resistente ao tratamento. Este foi desenhado em 2 fases: na 1ª fase, 21 doentes foram randomizados para receber tratamento real ou placebo durante 4 semanas, 5 dias por semana. Numa 2ª fase, realizou-se um ensaio clínico aberto, onde eram elegíveis todos os doentes do grupo placebo e apenas os doentes do grupo rTMS que cumpriram o critério de resposta, para mais 4 semanas de tratamento.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, Y-BOCS-SR, HAMD-24, HAMA-14, BDI-II, Zung-SAS, CGI-S e PGI. Os doentes foram avaliados no início do estudo e a cada 2 semanas e submetidos a uma autoavaliação todas as semanas. O critério de resposta foi definido como uma redução no Y-BOCS de 25% após o fim da primeira fase.

Cada sessão consistiu em 1200 pulsos, à frequência de 1 Hz, intensidade de 100% e com duração de 20 min.

Apenas 18 doentes concluíram a primeira fase. Na análise da 2ª semana de tratamento, foi obtido um índice de resposta de 44% (4/9) no grupo ativo e de 11% (1/9) no grupo placebo. À 4ª semana, os índices de resposta subiram para 67% (6/9) no grupo ativo e 22% (2/9) no grupo placebo. Apesar disso, os diferentes *scores* não mostraram diferenças significativas entre os 2 grupos nas semanas 0, 2 e 4, à exceção dos *scores* da YBOCS-SR e CGI-S, onde foi observada uma redução mais significativa no grupo ativo em relação ao placebo.

Na 2ª fase do estudo, dos 15 doentes elegíveis, apenas 12 (4 do grupo ativo e 8 do grupo placebo) se propuseram a continuar. Os 4 doentes do grupo ativo, continuaram a mostraram melhorias significativas no *score* da Y-BOCS e da YBOCS-SR da 4ª semana para a 8ª semana, assim como nos outros *scores*. As diferenças nos mesmos *scores*, nos doentes vindos do grupo placebo, não foram significativas da 4ª para a 8ª semana, com exceção da ansiedade geral (avaliada por HAMA-14 e o Zung-SAS), que reduziu significativamente.

Ao 3º mês de *follow-up*, os 8 doentes que cumpriram o critério de resposta no final do tratamento continuaram a cumpri-lo, com uma redução média de 51% do Y-BOCS nos doentes submetido à rTMS.

3.2 – Córtex orbitofrontal (OFC)

Dutta et al. 2021¹⁶

Neste estudo foi avaliada a eficácia da cTBS sobre o córtex orbitofrontal esquerdo em 33 doentes, randomizados para receber tratamento real (n=18) ou placebo (n=15).

A medicação dos pacientes foi mantida durante o estudo.

Os doentes completaram um total de 10 sessões, 2 por dia, durante 5 dias. O intervalo entre as 2 sessões do mesmo dia foi de 30 minutos. Cada sessão consistiu em 600 pulsos, administrados através de sequências de 3 pulsos, repetidas a cada 200 ms, perfazendo 40 s de sessão. A frequência usada foi de 50 Hz e a intensidade de 80%.

As escalas usadas neste estudo foram o Y-BOCS, HAM-D, HAM-A e CGI-S. A avaliação dos doentes foi feita no início e no fim do estudo e 2 semanas após o fim do estudo. Os critérios de resposta foram definidos por uma diminuição nos *scores* do Y-BOCS \geq 35%, HAM-D \geq 50% e HAM-D \geq 50% desde o início até às 2 semanas de *follow-up*.

No início do estudo, os *scores* O-YBOCS E CGI-S eram semelhantes entre os 2 grupos, por outro lado, os *scores* C-YBOCS, HAM-A e HAM-D mostraram-se diferentes entre os 2 grupos, sendo estes mais desfavoráveis no grupo ativo.

Os resultados mostraram uma diferença significativa entre os valores pré-tratamento e os da 2ª semana de *follow-up*, em todos os *scores* avaliados. O critério de resposta do Y-BOCS foi alcançado em 16.6% dos doentes no grupo ativo e em 6.66% nos doentes do grupo placebo. O odds ratio para obtenção de resposta no grupo ativo em relação ao grupo placebo foi de 2.8. Em relação ao critério de resposta dos *scores* HAM-D, HAM-A foi alcançado em 22.2% dos doentes do grupo real e em nenhum dos doentes do grupo placebo.

Liu et al. 2021¹⁷

Este estudo avaliou a eficácia da cTBS sobre o córtex orbitofrontal direito em 28 doentes com POC resistente ao tratamento.

A medicação atual foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, HAMD-17 e HAMA. Os doentes foram avaliados no início do estudo, após o tratamento e 4 semanas após o fim do tratamento. O critério de resposta foi definido como uma redução de pelo menos 25% nos valores de cada *score*.

Os doentes completaram um total de 20 sessões, 2 sessões por dia, durante 2 semanas. Cada sessão consistiu em 600 pulsos, divididos em sequências de 3 pulsos repetidas a cada 200 ms, a uma frequência de 50 Hz e a uma intensidade de 80% do limiar motor.

A amostra final ficou reduzida a 23 pacientes, as 5 desistências (2 no grupo ativo e 3 no grupo placebo) deveram-se, ou a incompatibilidade de horários, ou a dificuldades na deslocação ao hospital e uma ao não seguimento do protocolo.

No início do estudo, os 2 grupos partilhavam características semelhantes no que se deve à sua demografia e clínica.

Nos resultados, o *score* de Y-BOCS diminuiu significativamente nos 2 grupos, sem ser encontrada uma diferença significativa entre os mesmos. Quanto ao *score* HAMA, também diminuiu significativamente nos 2 grupos, mas, igualmente, não foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos. Apenas o *score* HAMD sofreu uma redução significativa nos 2 grupos com maior redução no grupo ativo em relação ao placebo. Em relação ao critério de resposta dos diferentes *scores*, apenas no *score* HAMD foi encontrada uma diferença significativa no número de doentes que o alcançaram. Este resultado acompanha a tendência dos resultados descritos acima.

Price et al. 2021¹⁸

Neste estudo foi comparada a eficácia da técnica iTBS, cujo objetivo seria aumentar a atividade do córtex orbitofrontal, com a técnica cTBS, com o intuito diminuir a atividade da mesma área. Desta forma, foram recrutados 62 doentes (33 no cTBS e 29 no iTBS) que teriam de manter a sua medicação durante o estudo.

A avaliação destes doentes consistiu na exposição a fatores desencadeantes dos seus sintomas obsessivo-compulsivos. Após o desencadeamento desses sintomas, era pedido ao doente que resistisse voluntariamente aos mesmos. Desta forma, era deixado numa sala isolada durante 5 min e avaliada a sua capacidade para resistir ao impulso inicial, o tempo que passava no episódio de obsessão/compulsão e o esforço necessário para resistir aos seus sintomas. A partir desta avaliação também foi possível inferir um *score* de Y-BOCS. Os doentes foram avaliados no início do estudo, 90 min após o fim do tratamento e à 1ª semana de *follow-up*.

A iTBS consistiu em 20 sequências, cada uma com uma duração de 2 segundos, separadas por um intervalo de 8 segundos, perfazendo sessões de 192 segundos. Por outro lado, a cTBS consistiu em uma sequência contínua de 40 segundos. Nas duas técnicas a intensidade variou entre 85 e 110% (50% dos doentes em cada técnica foram sujeitos à intensidade máxima).

No início do estudo, os 2 grupos eram semelhantes entre si no que se deve às características demográficas e clínicas.

Os resultados mostraram uma diferença significativa entre os 2 grupos na avaliação aos 90 min após o final do tratamento, demonstrando que a técnica cTBS teve maior eficácia na redução do impulso inicial e no tempo despendido em obsessão e compulsão. Quanto ao parâmetro esforço necessário para resistir ao impulso não foi detetada uma diferença significativa entre os dois grupos, apesar dos resultados pré-pós tratamento demonstrarem uma diminuição significativa no grupo cTBS, mas não no grupo iTBS. Na avaliação à 1ª semana de *follow-up*, a diferença entre os valores base e os da 1ª semana foram significativamente diferentes em todos os parâmetros avaliados na técnica cTBS, mas não na técnica iTBS.

Ziblak et al. 2021 ¹⁹

Este estudo avaliou a eficácia da rTMS sobre o córtex orbitofrontal direito em indivíduos com POC resistente ao tratamento. Neste estudo cruzado foram incluídos 34 doentes, randomizados para receber primeiramente tratamento real ou placebo, com alternância às 2 semanas.

A medicação foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, HAMD, HAMA. Os doentes foram avaliados no início do estudo e à 2ª e 4ª semana de estudo.

Foram completadas 40 sessões (20 reais e 20 placebo), 10 por semana, durante 4 semanas. Cada sessão consistiu em 1000 pulsos, com frequência de 1Hz e intensidade de 110%, perfazendo 16 a 17 min.

No início do estudo, os 2 grupos eram semelhantes entre si no que se refere às características demográficas e clínicas. No que se deve ao tempo de duração da doença, este era significativamente maior no grupo TMS-placebo, contudo este facto não apresentou correlação com a variação do Y-BOCS ou dos outros *scores*.

Os resultados não demonstraram diferenças significativas entre os 2 grupos nos diferentes *scores* avaliados, durante a semana 0, 2 e 4. Dentro dos 2 grupos, a diferença nos *scores* Y-BOCS, HAMD e HAMA pré e pós tratamento foi significativa, apenas após a introdução do tratamento real. Nenhum dos pacientes atingiu o critério de resposta total (redução no Y-BOCS $\geq 35\%$), no entanto 3 pacientes no grupo TMS-placebo e 2 no grupo placebo-TMS alcançaram o critério de resposta parcial (redução do Y-BOCS $\geq 25\%$).

Nauczyciel et al. 2014 ²⁰

Este estudo avalia a eficácia da rTMS sobre o córtex orbitofrontal direito em 19 doentes, randomizados para receber rTMS-placebo ou placebo-rTMS.

A medicação atual foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, CGI e o MADRS. Os doentes foram avaliados no início e no fim de cada sessão e 1 mês após o fim do tratamento.

Os doentes completaram um total de 10 sessões, 2 por dia, durante 1 semana. Cada sessão consistiu em 1200 pulsos, com uma frequência de 1 Hz e intensidade de 120%.

Apenas 17 doentes acabaram o estudo. No início do estudo, os 2 grupos eram semelhantes entre si, com exceção do *score* MADRS, mais elevado no grupo rTMS-placebo.

Após o fim do tratamento, os resultados demonstraram uma diferença significativa nos 2 grupos, com uma maior redução das pontuações da Y-BOCS no grupo rTMS-placebo. Ao 1º mês de *follow-up*, os grupos voltaram a ser significativamente semelhantes no que se refere aos valores de pontuações na Y-BOCS. Não foi, contudo, encontrada uma diferença estatisticamente significativa na diferença de pontuações na Y-BOCS pré-pós tratamento em nenhum dos grupos. O mesmo padrão verificou-se para o *score* MADRS.

Ruffini et al. 2009 ²¹

Neste estudo foi avaliada a eficácia da rTMS sobre o córtex orbitofrontal esquerdo em 23 doentes com POC resistente ao tratamento médico, randomizados para receber rTMS real (n=16) ou placebo (n=7).

A medicação foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, HDRS e HARS. Os doentes foram avaliados no início e no fim do estudo e a cada 2 semanas nos 3 meses posteriores ao fim do estudo.

Os doentes completaram um total de 15 sessões, 5 por semana, durante 3 semanas. Cada sessão consistiu em 10 minutos de estimulação contínua, a uma frequência de 1Hz e intensidade de 80%.

No início do estudo, os 2 grupos eram semelhantes entre si nas características demográficas e clínicas.

Nos resultados, as pontuações no Y-BOCS mostraram uma diferença significativa entre os 2 grupos, no final do tratamento. A significância desta diferença foi mantida até às 10 semanas posteriores ao tratamento, momento a partir do qual a significância foi perdida. Contudo, a redução, no grupo ativo, entre o *score* de Y-BOCS basal e dos 3 meses posteriores ao tratamento foi significativa. O grupo placebo não mostrou diferença significativa no mesmo intervalo de tempo. A diferença entre os valores basais e os valores dos 3 meses de *follow-up* nas pontuações da HDRS e HARS não foram significativas dentro dos 2 grupos e entre os grupos.

3.3 - Córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC)

Elbeh et al. 2016 ²²

Neste estudo é avaliada a eficácia da rTMS tendo como alvo o córtex pré-frontal dorsolateral direito em 45 doentes, randomizados em 3 grupos: um grupo recebeu rTMS a 1Hz, outro grupo rTMS a 10Hz e outro grupo recebeu o tratamento placebo.

A idade dos participantes variava entre os 20 e os 36 anos e a média de duração da doença era de 19.2 meses. A medicação dos doentes foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, o HAMA e o CGI-S. Os doentes foram avaliados no início do estudo, após o tratamento e 3 meses após o fim do tratamento.

Os doentes do grupo rTMS-1Hz receberam estimulação com 4 sequências, cada uma com 500 pulsos, com um intervalo de 20 segundos entre cada e uma intensidade de 100%. No grupo rTMS-10Hz a estimulação foi aplicada através de 10 sequências de 200 pulsos cada, com um intervalo de 20 segundos entre cada, a uma intensidade de 100%. Ambos os grupos foram submetidos a 10 sessões.

No início do estudo, os 2 grupos eram semelhantes entre si nas características demográficas e parâmetros clínicos.

Quanto aos resultados, as pontuações no Y-BOCS e HAMA mostraram uma melhoria estatisticamente significativa nos grupos sujeitos a tratamento, enquanto que no grupo placebo não foram encontradas diferenças significativas nos valores pré e pós tratamento. Foi detetada uma diferença significativa entre o grupo rTMS-1Hz e o grupo placebo nos valores finais do Y-BOCS, por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo rTMS-10Hz e o grupo placebo para o mesmo *score*. Entre os 2 grupos sujeitos a tratamento foi encontrada uma diferença significativa, favorecendo o grupo rTMS-1Hz. Em relação ao *score* CGI-S, foi encontrada uma diferença significativa nos valores pré e pós tratamento no grupo que recebeu rTMS-1Hz, facto que não se veio a verificar nos outros grupos.

Jahangard et al. 2016 ²³

Este estudo avaliou a eficácia da rTMS tendo como alvo o córtex pré-frontal dorsolateral bilateralmente em indivíduos com POC resistente ao tratamento. Neste estudo cruzado foram

incluídos 10 doentes randomizados para receber tratamento real ou placebo inicialmente com troca após a 10ª sessão.

A medicação atual teria de ter sido mantida durante pelo menos 1 semana previamente ao estudo e manter-se estável durante 10 semanas.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, o GGI-S e o CGI-I. Os doentes foram avaliados no início do estudo e nas semanas 2 e 4 do estudo.

Foram realizadas 20 sessões (10 de rTMS e 10 de placebo), 5 por semana, durante 4 semanas. O protocolo consistia em 25 sequências com um total de 750 pulsos, a uma frequência de 20 Hz e uma intensidade de 100%, separadamente no córtex pré-frontal dorsolateral direito e esquerdo.

Quando analisados os resultados do estudo, os dois grupos não mostraram diferenças significativas no que concerne aos *scores* na Y-BOCS, sendo observada uma redução semelhante em ambos. Foi também possível constatar que esta redução ocorreu exclusivamente durante o período do tratamento real. Os *scores* CGI-S e CGI-I acompanharam este fenómeno, não havendo diferenças significativas entre os 2 grupos no final do estudo.

Seo et al. 2016 ²⁴

Neste estudo foi avaliada a eficácia da rTMS sobre córtex pré-frontal dorsolateral direito em 27 doentes com POC resistente ao tratamento, randomizados para receber tratamento real (n=14) ou placebo (n=13).

A medicação foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, CGI-S, HAMD, HAMA e BDI. Os doentes foram avaliados no início do estudo e todas as semanas até ao fim do estudo.

Foi efetuado um total de 15 sessões, 5 por semana, durante 3 semanas. Cada sessão consistiu em 1200 pulsos, a uma frequência de 1Hz e intensidade de 100%, perfazendo um total de 20 min.

No início do estudo, os 2 grupos eram semelhantes entre si no que se deve às características demográficas, assim como nos diferentes *scores* avaliados.

Após o final do tratamento, foi possível observar uma diferença significativa entre os 2 grupos no que diz respeito ao *score* na Y-BOCS, havendo uma maior redução no grupo ativo. Quanto aos outros *scores*, o da HAMD (na 2ª semana) e o da CGI-S (na 3ª semana) acompanharam esta diferença significativa, favorecendo o grupo ativo. Nos *scores* das escalas HAMA e BDI, a diferença não foi significativa entre os 2 grupos no final da 3ª semana.

Xiaoyan et al. 2014 ²⁵

Este estudo avaliou a eficácia da rTMS tendo como alvo o DLPFC bilateralmente no tratamento de 46 doentes, randomizados para receber tratamento real (n=25) ou placebo (n=21).

O tratamento médico foi mantido durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, HRSD, HAMA e CGI. Os doentes foram avaliados no início do estudo, à 5ª e 10ª sessão do estudo e 1 semana após o fim do estudo. O critério de resposta foi definido como um *score* de CGI de 1 ou 2, uma redução de pelo menos 35% no *score* da Y-BOCS e estar em remissão (Y-BOCS<16).

Os doentes completaram um total de 10 sessões diárias durante 2 semanas. A estimulação teve entre 648 e 872 pulsos dependendo da frequência intrínseca do doente, segundo o α EEG e uma intensidade de 80%. Cada sessão teve a duração de 20 min, sendo que a cada minuto tínhamos 4 segundos de estimulação e 56 segundos de pausa.

No início do estudo, os 2 grupos eram semelhantes entre si em termos clínicos e demográficos.

Na análise dos resultados, o *score* da Y-BOCS mostrou uma diferença significativa entre os 2 grupos, que só começou a evidenciar-se após o final do estudo e que se manteve até à 1ª semana de *follow-up*. Após a avaliação individual dos sub-*scores* do Y-BOCS, percebemos que esta diferença se deveu sobretudo à melhoria da sintomatologia obsessiva e não tanto à sintomatologia compulsiva. Quanto ao *score* HAMA, foi também observada uma diferença significativa entre os 2 grupos no final do estudo e após a 1ª semana de *follow-up*. No que se deve ao HRSD, só foi observada uma diferença significativa entre os 2 grupos na 1ª semana de *follow-up*.

Mansur et al. 2011 ²⁶

Este estudo avalia a eficácia da rTMS tendo como alvo o córtex pré-frontal dorsolateral direito em 30 doentes com POC resistente ao tratamento, randomizados para receber rTMS real ou placebo.

A medicação foi mantida até à conclusão do estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, CGI-I, CGI-S, HAMA-14, HAMD-17 e SF-36. Os doentes foram avaliados no início do estudo e nas semanas 2, 6, 8 e 12 após o início do estudo. O critério de resposta foi definido como uma redução no *score* de Y-BOCS de pelo menos 30%, juntamente com um *score* CGI-I de 1 ou 2.

Os doentes completaram um total de 30 sessões, 5 por semana, durante 6 semanas. Cada sessão consistiu em 40 sequências com duração de 5 segundos cada, intervaladas por 25 segundos, totalizando 60 000 pulsos. A frequência utilizada foi de 10 Hz com uma intensidade de 110%.

Quanto aos resultados, pudemos observar que apenas um doente em cada grupo cumpriu o critério de resposta, que incluía o *score* da CGI-I. Contudo, a redução de pelo menos 30% no *score* de Y-BOCS foi observada em 4/13 (31%) do grupo ativo e 2/14 (14%) do grupo placebo. Na avaliação dos diferentes *scores* no final do tratamento, nenhum dos *scores* mostrou diferença significativa entre os 2 grupos.

Badawy et al. 2010 ²⁷

Este estudo compara a eficácia da rTMS como tratamento único *versus* tratamento adjuvante em doentes com POC. Neste estudo foram incluídos 60 doentes, dos quais 40 não realizavam qualquer tratamento farmacológico. Estes 40 doentes foram randomizados para receber rTMS real ou placebo, enquanto os outros 20 doentes que apresentavam fraca resposta aos SSRIs, receberam rTMS real.

Na comparação pré e pós tratamento, pudemos inferir que 15 sessões de rTMS sobre o DLPFC esquerdo não foram eficazes como tratamento único, mas foram eficazes como tratamento adjuvante.

Alonso et al. 2001 ²⁸

Neste estudo foi avaliada a eficácia da rTMS tendo como alvo o córtex pré-frontal dorsolateral direito em 18 doentes randomizados para receber rTMS real ou placebo.

No que se refere à medicação, dos 18 doentes, 5 não tinham terapêutica médica, enquanto os restantes tinham um tratamento médico estável há pelo menos 12 semanas, que foi mantido ao longo do estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS e da HDRS-7. Os doentes foram avaliados no início do estudo e em todas as semanas seguintes até à 10ª semana (4ª semana de *follow-up*).

Foram realizadas 18 sessões, 3 por semana, durante 6 semanas. Cada sessão teve uma duração de 20 minutos, com uma frequência de 1 Hz e uma intensidade de 110%.

No início do estudo, os grupos eram semelhantes entre si no que diz respeito às pontuações na Y-BOCS e HDRS-7.

Quanto aos resultados, não foram encontradas diferenças significativas entre os 2 grupos nas pontuações na Y-BOCS e HDRS-7, na avaliação da 4ª semana de *follow-up*.

No grupo que recebeu a rTMS real, 2 doentes cumpriram o critério de resposta (redução do Y-BOCS em 40% ou mais) e no grupo placebo, apenas 1 doente cumpriu esse critério.

Sachdev et al. 2001 ²⁹

Este estudo compara a eficácia da rTMS tendo como alvo o córtex DLPFC direito vs. esquerdo no tratamento de 12 doentes com POC resistente ao tratamento médico.

A idade média dos participantes era de 40.5 anos e tinham uma duração média de doença de 17.3 anos. Apenas 10 doentes continuaram o tratamento durante o estudo, o qual deveria ter sido iniciado 8 semanas previamente ao mesmo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, MADRS, BDI e o Spielberger State-Trait Anxiety Inventory-State. Os doentes foram avaliados no início do estudo, à 1ª e 2ª semana do estudo e 1 mês após o fim do estudo.

Os doentes completaram um total de 10 sessões, durante 2 semanas. Cada sessão consistiu em 30 sequências de 5 segundos cada, com um intervalo de 25 s entre elas, a uma intensidade de 110% e uma frequência de 10 Hz.

No início do estudo, os 2 grupos não se diferenciavam nos diferentes *scores* avaliados.

Na análise dos resultados, no final do estudo, observamos uma redução significativa nos *scores* da Y-BOCS em ambos os grupos. Na avaliação da 4ª semana de *follow-up*, observamos uma redução significativa nas obsessões em todos os doentes, por outro lado, as compulsões não mostram uma redução significativa. Quando feita a avaliação individual dos doentes, temos 4 doentes (2 da estimulação direita e 2 da estimulação esquerda) com uma melhoria de 40% nos *scores* da Y-BOCS, melhoria essa que é mantida até à 4ª semana de *follow-up*.

3.4 - Córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior

Carmi et al. 2019 ³⁰

Neste estudo avaliou-se a eficácia da rTMS tendo como alvo o córtex pré-frontal medial e o córtex cingulado anterior em 99 doentes, de 11 centros, com POC resistente ao tratamento, randomizados para receber rTMS real ou placebo.

A medicação foi mantida durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as da Y-BOCS, HAMD, Sheehan Disability Scale (22), CGI-S e CGI-I. O objetivo primário foi avaliar as alterações no *score* da Y-BOCS entre o início e o fim do tratamento. Os objetivos secundários foram avaliar o *score* da Y-BOCS no 1º mês de *follow-up*, a percentagem de doentes que cumpriam o critério de resposta, assim como as alterações verificadas nos outros *scores* avaliados. O critério de resposta total foi definido como uma redução de 30% ou mais no *score* da Y-BOCS e o critério de resposta parcial definido como uma redução de pelo menos 20% no mesmo *score*.

Os doentes completaram um total de 29 sessões, 5 por semana e 4 na última semana, durante 6 semanas. Cada sessão consistiu em 2000 pulsos, distribuídos por 50 sequências com 2 segundos de duração cada e com 20 segundos de intervalo entre cada, a uma frequência de 20Hz e uma intensidade de 100%.

Em relação aos resultados, no objetivo primário, observou-se uma diminuição no *score* da Y-BOCS em ambos os grupos, com uma diferença significativa entre os 2 grupos. No que se refere aos objetivos secundários, os dois grupos também demonstraram uma diferença

significativa na avaliação do 1º mês de *follow-up*, no *score* da Y-BOCS. No critério de resposta total, 45,2% dos doentes sujeitos a rTMS cumpriram-no, contrastando com os 17.8% do grupo placebo. No critério de resposta parcial, estes valores aumentam para 59.5% no grupo de doentes tratados e 42.2% no grupo placebo, havendo uma diferença significativa entre os grupos em ambos os casos. O CGI-I também demonstrou uma diferença estatisticamente relevante entre os 2 grupos, tendo 49% dos doentes no grupo real reportado um valor de 1 ou 2. Também no *score* CGI-S, foi encontrada uma diferença estatisticamente relevante entre os 2 grupos, favorecendo o grupo que recebeu o tratamento real. As diferenças entre os 2 grupos, nos *scores* CGI-I e CGI-S, perdeu-se, contudo, no 1º mês de *follow-up*, apesar do maior número de doentes a reportar melhoria clínica no grupo de tratamento. No *score* da Sheehan Disability Scale não foram encontradas diferenças estatisticamente relevantes entre os 2 grupos após o fim do tratamento.

Carmi et al. 2018 ³¹

Neste estudo avaliou-se a eficácia da rTMS tendo como alvo o córtex pré-frontal medial e o córtex cingulado anterior em 41 indivíduos com POC resistente ao tratamento médico, randomizados para receber rTMS a alta frequência (20Hz), a baixa frequência (1Hz) ou placebo.

A medicação foi mantida no decurso do estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, o HAMD-24 e o CGI-S. Os doentes foram avaliados com os principais *scores* (Y-BOCS e CGI-I) no início do estudo, previamente à 2ª sessão nas semanas 2 a 4, previamente à última sessão e na 1ª semana e no 1º mês de *follow-up*. O critério de resposta foi definido como uma diminuição do *score* de Y-BOCS $\geq 30\%$ e, um *score* CGI-I ≤ 2 .

Os doentes completaram um total de 25 sessões, 5 por semana, durante 5 semanas. Na frequência alta (20Hz), cada sessão consistiu em 50 sequências com 2 segundos de duração cada, com um intervalo entre cada de 20 segundos, perfazendo um total de 2000 pulsos com uma intensidade de 100%. Na frequência baixa (1Hz), cada sessão consistiu em 900 pulsos consecutivos, a uma intensidade de 100%. Previamente a cada sessão, todos os doentes foram submetidos a uma provocação individualizada dos seus sintomas.

No início do estudo, os grupos eram semelhantes entre si no que respeita ao sexo, idade, QI, medicação, depressão e gravidade da POC.

No final do estudo, foram analisados 38 pacientes (HF=16, LF=8 e placebo=14), devido à desistência de 3, 2 pela inconveniência do tratamento de alta frequência e o outro por um conflito de horários.

Na análise dos doentes após o tratamento, encontramos uma diferença significativa entre o grupo que recebeu o tratamento de alta frequência em comparação ao grupo placebo, algo que não se sucedeu na comparação do grupo que recebeu o tratamento de baixa frequência em relação ao grupo placebo.

Este facto veio motivar o abandono deste protocolo. Desta forma, na análise final constou apenas a comparação do tratamento de alta frequência em relação ao placebo.

Desta análise, foi possível verificar uma diferença significativa entre os dois grupos na 4ª e 5ª semanas de tratamento, com uma maior redução do Y-BOCS no grupo que recebeu o tratamento de alta frequência. Adicionalmente, pudemos observar uma diferença significativa nos 2 grupos no que se deve ao número de doentes que cumpriram o critério de resposta no final do tratamento. No grupo que recebeu tratamento de alta frequência, foram 7 doentes (43.75%) e no grupo placebo apenas 1 doente (7.14%) cumpriu esse critério.

Na análise da Y-BOCS na 1ª semana de *follow-up*, a diferença entre os 2 grupos continuou a ser significativa, padrão que veio a ser interrompido na avaliação do 1º mês de *follow-up*, onde a diferença entre os dois grupos perdeu significância, apesar de um maior número de doentes no grupo de tratamento cumprirem o critério de resposta.

No que se refere aos *scores* da CGI-I, a situação repetiu-se, com os 2 grupos a terem uma diferença significativa no final do estudo e na 1ª semana de *follow-up*, mas perdendo essa significância ao 1º mês de *follow-up*, apesar de, novamente, termos mais doentes no grupo de tratamento a cumprirem o critério de resposta.

Os doentes que cumpriam o critério de resposta do CGI, no final do tratamento, eram 11 (64.7%) no grupo da alta frequência e 1 (7.1%) no grupo placebo.

3.5 - Córtex pré-frontal dorsolateral direito e área motora suplementar

Kang et al. 2009³²

Neste estudo avaliou-se a eficácia da rTMS tendo como alvo o córtex pré-frontal dorsolateral direito e a área motora suplementar em 20 indivíduos com POC resistente ao tratamento, randomizados para receber rTMS real ou placebo.

Todos os doentes do estudo estavam sobre um regime estável de 12 semanas de medicação, mantido durante o estudo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, MADRS, HARS, BDI e STAI-S. Os doentes foram avaliados no início do estudo, na 1ª e 2ª semana de estudo e 2 semanas após o fim do estudo.

Os doentes completaram um total de 14 sessões, durante 2 semanas. A estimulação do DLPFC direita foi realizada com uma intensidade de 110%, a uma frequência de 1 Hz, durante 10 minutos (1200 pulsos/dia). A estimulação da SMA só se diferenciou na intensidade, que foi de 100%.

No início do estudo, os 2 grupos não se diferenciavam nos parâmetros idade, sexo, assim como nos diferentes *scores* avaliados.

Na análise dos resultados, os *scores* da Y-BOCS mostraram uma redução significativa em todos os participantes após as 2 semanas de *follow-up*, porém, a diferença entre os 2 grupos não foi significativa. A mesma situação verificou-se nos *scores* MADRS e HARS, com uma redução significativa dos valores em todos os doentes às 2 semanas de *follow-up*, mas sem significância na diferença entre os 2 grupos. Nos *scores* BDI e STAI-S, não foi verificada uma redução significativa dos valores nos doentes, nem uma interação significativa entre os grupos.

3.6 - Córtex cingulado anterior dorsal

Meek et al. 2021³³

Este estudo avaliou a eficácia da rTMS tendo como alvo o córtex cingulado anterior dorsal no tratamento de 20 doentes com POC, randomizados para receber tratamento real ou placebo.

Para serem incluídos, os doentes não poderiam estar a receber TCC durante o tempo do estudo e deveriam estar a fazer a dose máxima de um SSRI ou SNRI durante o mesmo.

As pontuações usadas na avaliação dos doentes foram as do Y-BOCS, BDI e BAI. Os doentes foram avaliados no início do estudo, durante o estudo e no fim do mesmo. Foram igualmente avaliados no 1º, 2º e 3º meses de *follow-up*.

Completaram um total de 28 sessões, duas por dia, durante 2 semanas. Cada sessão consistiu em 8 sequências de 150 pulsos cada (total de 1200 pulsos) com um intervalo de 2 min entre cada, a uma frequência de 1 Hz e intensidade de 120%.

No início do estudo, os 2 grupos não se diferenciavam em relação ao *score* da Y-BOCS, nem nos parâmetros demográficos ou nos outros *scores* avaliados.

Na análise dos resultados, os *scores* da Y-BOCS mostraram uma redução significativa ao longo do tempo no grupo ativo, mas não no grupo placebo. Quanto à depressão (BDI-II) e à ansiedade (BAI), observamos uma redução no grupo que recebeu o tratamento real, mas sem diferença significativa entre grupos.

Após o fim do tratamento, foi observada uma redução nos sintomas de 20.1% no grupo real e de 8% no grupo placebo. Ao 1º mês de *follow-up*, estes valores subiram para 28% no grupo real e 11.7% no grupo placebo e, ao 3º mês, os valores eram de 17.8% para o grupo real e 10% no grupo placebo.

3.7 - Critérios de inclusão

Critérios de Inclusão														
Estudos	Idade dos participantes			POC moderada a severa (Y-BOCS ≥14)	Terapêuticas com eficácia na POC prévias ao estudo				Manutenção de doses estáveis há pelo menos (em semanas)				Duração da POC	
	13-45	18-65	18-75		1 fármaco	2 fármacos	3 fármacos	TCC	4 ou menos	6	8	12	1 A	2 A
Zou <i>et al.</i> 2022 ⁸	X			Y-BOCS≥16	X									
Ji <i>et al.</i> 2021 ⁹		18-50			X				X					
Harika-Germaineau <i>et al.</i> 2020 ¹⁰		X		Y-BOCS≥20		X								X
Arumugham <i>et al.</i> 2018 ¹¹		X		Y-BOCS≥16 e/ou CGI≥4	X					X		X		
Pelissolo <i>et al.</i> 2016 ¹²		X		Y-BOCS≥15	X					X				X
Hawken <i>et al.</i> 2016 ¹³	Não reportado													
Gomes <i>et al.</i> 2012 ¹⁴		18-60		Y-BOCS≥16		X								
Mantovani <i>et al.</i> 2010 ¹⁵			18-70	Y-BOCS≥16; Episódio obsessivo-compulsivo no último ano.	X			X				X		
Dutta <i>et al.</i> 2021 ¹⁶				Y-BOCS>24	X									
Liu <i>et al.</i> 2021 ¹⁷		18-60		Y-BOCS≥16		X					X			X
Price <i>et al.</i> 2021 ¹⁸				X										
Ziblak <i>et al.</i> 2021 ¹⁹		X				X					X			

Nauczyciel et al. 2014²⁰		X				X		X						
Ruffini et al. 2009²¹			X	Y-BOCS≥16		X		X						
Elbeh et al. 2016²²	Não reportado													
Jahangard et al. 2016²³		X		Y-BOCS≥17			X	X	1 sem					
Seo et al. 2016²⁴		18-60		Y-BOCS≥16		X								
Xiaoyan et al. 2014²⁵		18-60		Y-BOCS≥16		X								
Mansur et al. 2011²⁶		X					X	X			X			
Badawy et al. 2010²⁷				Y-BOCS>20										
Alonso et al.2001²⁸												X		
Sachdev et al. 2001²⁹	Não reportado													
Carmi et al. 2019³⁰			22-68	Y-BOCS≥20	X			X			X			
Carmi et al. 2018³¹		X		Y-BOCS≥20	X			X			X			
Kang et al. 2009³²						X		X				X		
Meek et al. 2021³³									X					

Tabela 2- Critérios de Inclusão

3.8 - Critérios de exclusão

Critérios de exclusão											
Estudos	Comorbilidades							ECT ¹ ou TMS ² prévios			Tratamento
	Doença psiquiátrica	Doença grave/ condição física instável	Propensão para convulsões	Doença neurológica	Traumatismo craniano	Gravidez e/ou amamentação	Objetos metálicos/ pacemaker	Há 1M	Há 6M		
Zou <i>et al.</i> 2022 ⁸	X	X	X	Distúrbios auditórios ou visuais	X			X ¹			
Ji <i>et al.</i> 2021 ⁹	HAMD≥17; Adição;	X	Aumento da PIC devido a enfartes	X	X	X	X			X ²	
Harika-Germaneau <i>et al.</i> 2020 ¹⁰	Esquizofrenia; Depressão major; Outra psicopatologia nos últimos 6M; Risco de suicídio (segundo o MADRS).	X	X				X			X ²	
Arumugham <i>et al.</i> 2018 ¹¹	Perturbação psicótica; Doença bipolar; Depressão major; Risco de suicídio; Adição.	X	X			X	X				TCC concomitante
Pelissolo <i>et al.</i> 2016 ¹²	Não reportado										
Hawken <i>et al.</i> 2016 ¹³	Não reportado										
Gomes <i>et al.</i> 2012 ¹⁴	Exceto depressão	X	X		X		X				
Mantovani <i>et al.</i> 2010 ¹⁵	Perturbação psicótica; Doença bipolar; Depressão major; Risco de suicídio; Adição.	X	X	X		X	X			X ²	POC refratária ¹ Apenas SSRIs permitidos no estudo.

Dutta et al. 2021¹⁶	X	X	X		X				X		
Liu et al. 2021¹⁷	Exceto depressão e/ou perturbações da ansiedade		X	X		X				X²	
Price et al. 2021¹⁸	Não reportado										
Ziblak et al. 2021¹⁹	Perturbação psicótica; Doença bipolar; Depressão major; Risco de suicídio; Adição; Perturbação do desenvolvimento intelectual; Demência.			X			X		X		
Nauczyciel et al. 2014²⁰	Exceto depressão e/ou perturbações da ansiedade	X	X	X		X					
Ruffini et al. 2009²¹	Patologias axis I	X	X				X				
Elbeh et al. 2016²²	Não reportado										
Jahangard et al. 2016²³	X	X	X	X		X	X				
Seo et al. 2016²⁴	Exceto depressão		X		X		X		X¹		
Xiaoyan et al. 2014²⁵	Psicopatologia axis I ou II		X	X	X	X	X		X¹		
Mansur et al. 2011²⁶	Perturbação psicótica; Episódio maníaco; Adição;	X	X	X	X		X				
Badawy et al. 2010²⁷	X		X	X	X	X	X				
Alonso et al. 2001²⁸	Psicopatologia axis I		X		X						
Sachdev et al. 2001²⁹	Perturbação psicótica; Depressão major; Adição; Perturbação de tiques; Febre reumática.		X		X						

Carmi et al. 2019 ³⁰	Psicopatologia axis I		X	X							
Carmi et al. 2018 ³¹	Psicopatologia axis I; Depressão major.										
Kang et al. 2009 ³²	Perturbação do movimento (além de um tique); Perturbação psicótica; Adição nos últimos 6M.	História de encefalite	X		X						
Meek et al. 2021 ³³	Perturbação psicótica; Adição.		X	X	X	X				X ²	TCC concomitante

*1- definida como não resposta a clomipramina, a pelo menos 2 SSRIs na dose e duração adequadas e TCC no último ano

Tabela 3- Critérios de exclusão

3.9 – Revisão de resultados

	Estudos	População	Técnica	Avaliação	Medicação	Resultados	Tolerabilidade
Área motora pré-suplementar bilateralmente (pré-SMA bilateral)	Zou <i>et al.</i> 2022 ⁸	63	rTMS	rTMS vs ACT	Iniciada no estudo. Apenas sertralina durante o estudo.	Y-BOCS sem diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos.	Não reportado.
	Harika-Germaineau <i>et al.</i> 2020 ¹⁰	28	cTBS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Sem redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	O único efeito adverso a relatar foram cefaleias.
	Arumugham <i>et al.</i> 2018 ¹¹	36	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Sem redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Efeitos adversos mais reportados foram: cefaleias, sedação, dificuldades de concentração e falhas de memória. Sem diferença significativa entre os grupos.
	Hawken <i>et al.</i> 2016 ¹³	22	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Não relatado.	Redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Não reportado.
	Pelissolo <i>et al.</i> 2016 ¹²	36	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Sem redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	O efeito adverso mais comum foi cefaleias, sem diferença significativa, 50% no grupo ativo e 37.5% no grupo placebo.
	Gomes <i>et al.</i> 2012 ¹⁴	22	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Mantida no estudo.	Sem redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Bem tolerada. Reportado 3 cefaleias e 2 dores localizadas no crânio.
	Mantovani <i>et al.</i> 2010 ¹⁵	18	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Sem redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Bem tolerada. Os efeitos adversos não foram significativamente diferentes entre os 2 grupos.
Área motora pré-suplementar direita (pré-SMA direita)	Ji <i>et al.</i> 2021 ⁹	37	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Não reportado.	Redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Não reportado.
Córtex orbitofrontal esquerdo (OFC esquerdo)	Dutta <i>et al.</i> 2021 ¹⁶	33	cTBS	Placebo Vs Tratamento	Mantida no estudo.	Com redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	4 reportaram cefaleia transitória após sessões.
	Ruffini <i>et al.</i> 2009 ²¹	23	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo até à 10ª semana de avaliação, perdendo a partir daí a significância até o 3ºM de <i>follow-up</i> .	Bem tolerado.

Córtex orbitofrontal direito (OFC direito)	Liu <i>et al.</i> 2021 ¹⁷	23	cTBS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Sem redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Reportadas 2 dores no crânio, no local da área alvo.
	Price <i>et al.</i> 2021 ¹⁸	62	cTBS e iTBS	cTBS Vs iTBS	Mantida no estudo.	A redução do Y-BOCS foi significativamente maior no grupo cTBS em relação ao grupo iTBS.	Ambas as técnicas foram bem toleradas
	Ziblak <i>et al.</i> 2021 ¹⁹	34	rTMS	Tratamento-placebo Vs Placebo-tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Sem diferença significativa entre os grupos. No entanto, redução significativa do Y-BOCS em ambos os grupos após a introdução da rTMS.	7 doentes reportaram cefaleias (20.6%), 1 sonolência (2.9%) e 1 tontura.
	Nauczyciel <i>et al.</i> 2014 ²⁰	17	rTMS	Tratamento-placebo Vs Placebo-tratamento	Mantida no estudo.	Sem diferença significativa entre os grupos, nem redução significativa do Y-BOCS em ambos os grupos.	3 doentes reportam cefaleias com resolução espontânea.
Córtex pré-frontal dorsolateral bilateralmente (DLPFC bilateral)	Jahangard <i>et al.</i> 2016 ²³	10	rTMS	Tratamento-placebo Vs Placebo-tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Sem diferença significativa entre os grupos. No entanto, redução significativa do Y-BOCS em ambos os grupos após a introdução da rTMS.	Não reportado.
	Xiaoyan <i>et al.</i> 2014 ²⁵	46	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Mantida no estudo.	Redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	5 doentes do grupo ativo e 4 do grupo placebo reportaram cefaleias na área frontal ou parietal, com resolução espontânea após o procedimento. Foi também reportado por 4 doentes uma sensação de fraqueza ou fadiga após o tratamento.
Córtex pré-frontal dorsolateral direito (DLPFC direito)	Elbeh <i>et al.</i> 2016 ²²	45	rTMS	Placebo Vs 1 Hz Vs 10 Hz	Mantida no estudo.	Redução significativa do Y-BOCS no grupo 1 Hz em relação ao placebo e do grupo 1 Hz sobre o grupo 10 Hz.	Bem tolerado. 2 doentes no grupo ativo reportaram cefaleias transitórias.
	Seo <i>et al.</i> 2016 ²⁴	27	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Bem tolerado. 3 doentes reportaram dores localizadas no crânio e 2 reportaram cefaleias transitórias.
	Mansur <i>et al.</i> 2011 ²⁶	27	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Sem redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Reportado cefaleias moderadas, desconforto no crânio, dor cervical e outros eventos menos comuns, mas sem complicações maior.
	Alonso <i>et al.</i> 2001 ²⁸	18	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Mantida em 13 doentes durante o estudo. 5 sem medicação.	Sem redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	1 doente do grupo ativo reportou cefaleia moderada.

Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC esquerdo)	Badawy et al. 2010²⁷	60	rTMS	Tratamento único Vs Tratamento Adjuvante Vs Placebo	40 doentes medicados e 20 não medicados.	Os resultados sugerem que a rTMS é mais eficaz como tratamento adjuvante do que isolado.	Não reportado.
	Sachdev et al. 2001²⁹	12	rTMS	DLPFC direito Vs DLPFC esquerdo	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo, exceto em 2 doentes que a interromperam.	Sem diferenças significativas entre os 2 grupos, mas com redução em ambos os grupos.	Bem tolerado. 3 doentes reportaram cefaleias transitórias.
Córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior	Carmi et al. 2019³⁰	99	dTMS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Com redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	35 doentes (73%) no grupo ativo e 35 (69%) no grupo placebo reportaram efeitos adversos. Não foi encontrada diferença significativa. Os efeitos adversos mais comuns foram: cefaleias (37.5% no grupo ativo e 35.3% no grupo placebo). 1 reportou ideação suicida.
	Carmi et al. 2018³¹	38	rTMS	Placebo Vs 1 Hz Vs 20 Hz	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Redução significativa do Y-BOCS no grupo 20 Hz em relação ao placebo. Tratamento com 1 Hz foi abandonado devido à baixa eficácia.	Bem tolerado. A reportar cefaleias e fadiga em 3 doentes do grupo 20 Hz e 1 no grupo placebo.
DLPFC direito e SMA	Kang et al. 2009³²	20	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Doentes resistentes ao tratamento. Mantida no estudo.	Sem redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Reportado 2 cefaleias transitórias e 1 dor localizada no crânio nos doentes do grupo ativo.
Córtex cingulado anterior dorsal	Meek et al. 2021³³	20	rTMS	Placebo Vs Tratamento	Mantida no estudo.	Com redução significativa do Y-BOCS no grupo ativo em relação ao placebo.	Reportados pelo grupo placebo: fadiga (1), ansiedade (1) e tensão cervical (1) Reportados pelo grupo ativo: cefaleias (4), fadiga (3), fadiga extrema (2), dor no local da estimulação (2), parestesias (1), agravamento dos sintomas depressivos (1), perda de memória transitória (1), confusão transitória e dificuldade na fala (1), dificuldade no sono (1), perda de produtividade (1) e náusea (1).

Tabela 4 – Revisão dos estudos

4 - DISCUSSÃO

4.1 - Dados demográficos

Quando analisados os dados demográficos de todos os estudos, percebemos que, na sua maioria, estamos perante doentes na idade adulta, com POC moderada a severa (Y-BOCS \geq 16), com pelo menos 1 ano de evolução da doença e resistentes ao tratamento médico com pelo menos 1 medicamento com reconhecida eficácia na POC e, em alguns casos, à terapia cognitivo-comportamental igualmente.

Em grande parte dos estudos foi exigida a manutenção da medicação habitual dos doentes que deveria ter sido iniciada há pelo menos 4 semanas. Este limite temporal variou entre os estudos, havendo muitos que exigiam 8 e até 12 semanas de tratamento prévio para ingressar no estudo.

Fora destes parâmetros, salienta-se o estudo Zou *et al.* 2021⁸, que testou a eficácia da rTMS em doentes mais jovens, inclusive em idade pediátrica (13-45A), que não tinham iniciado até o momento medicação para a POC, a qual seria iniciada durante o estudo. Foram encontrados alguns estudos que alargaram a sua amostra à idade geriátrica, como é o caso do estudo Mantovani *et al.* 2010¹⁵, até os 70 anos e dos estudos Ruffini *et al.* 2009²¹ e Carmo *et al.* 2019³⁰, até os 75 anos.

Os critérios de exclusão mais comuns foram: ter outra doença psiquiátrica concomitante ou outra doença grave, história de convulsões, traumatismo craniano, doença neurológica ou procedimento neurocirúrgico, ter objetos metálicos no corpo (em particular no crânio), tratamento prévio com ECT ou TMS, gravidez e amamentação. O diagnóstico de perturbação depressiva e perturbação da ansiedade foram frequentemente exceção nos estudos que tinham como critério de exclusão outras doenças psiquiátricas concomitantes.

4.2 - Eficácia da rTMS

A avaliação da eficácia no tratamento foi realizada tendo como base o *score* da Y-BOCS, uma vez que são as pontuações que nos dão uma perspetiva mais real da evolução clínica de um doente com POC. Nos estudos analisados, também foram utilizados outros *scores*, contudo mais focados nas comorbilidades, como a sintomatologia depressiva e ansiosa.

Nesta revisão foram incluídos 26 estudos randomizados controlados duplamente cegos que relacionavam o tratamento da POC com a técnica rTMS e suas variantes. O desenho e os dados comparados entre os estudos foram diferentes. Desta forma, da nossa pesquisa

resultaram 17 estudos que compararam a eficácia do tratamento no grupo placebo em relação ao ativo, 3 estudos com um desenho cruzado que comparam o tratamento no grupo placebo-real em relação ao grupo real-placebo e outros 6 estudos que fizeram comparações de eficácia com outros parâmetros, especificados mais à frente.

Começando pelos estudos que fizeram a comparação entre os grupos placebo e de tratamento, apenas 8 destes 17 estudos mostraram uma diferença significativa entre os 2 grupos, com maior redução de sintomas no grupo de tratamento. Nos restantes 9, não foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos.

Nos 3 estudos que compararam os grupos placebo-real e real-placebo, nenhum dos estudos mostrou diferenças significativas entre os 2 grupos, o que seria de esperar. No entanto, num destes estudos - Nauczyciel *et al.* 2014²⁰, esta diferença não significativa entre os grupos não foi acompanhada de uma redução da Y-BOCS em relação aos valores base dos doentes. Este facto aponta para uma falta de eficácia da TMS na redução da sintomatologia destes doentes.

Com comparações diferentes, tivemos o estudo Elbeh *et al.* 2016²², onde foi comparado o tratamento com frequências de 1 Hz e 10 Hz em relação ao tratamento placebo. Desta comparação resultou uma diferença significativa do tratamento com 1Hz em relação ao placebo, mas não do tratamento 10 Hz em relação ao placebo. Estes resultados sugerem uma maior eficácia do tratamento com rTMS de baixa frequência no córtex pré-frontal dorsolateral direito.

No entanto, em outra área de estimulação, o córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior (Carmi *et al.* 2018³¹), os resultados sugeriram uma maior eficácia do tratamento com 20 Hz em relação ao grupo placebo quando comparado com o tratamento de 1Hz. Este estudo serviu de base para o de Carmi *et al.* 2019³⁰, onde a comparação se limitou ao tratamento de 20 Hz em relação ao placebo.

Outras modalidades usadas foram a comparação da técnica iTBS em relação à cTBS, no estudo Price *et al.* 2021¹⁸, onde pudemos observar uma superioridade da técnica cTBS no tratamento da POC. Este resultado é coerente com a evidência científica atual, uma vez que esta técnica (cTBS) provoca depressão da área do córtex estimulada³⁴, efeito desejado no tratamento desta doença. No estudo de Zou *et al.* 2022⁸ tivemos a comparação do tratamento com rTMS em relação ao tratamento com ACT em doentes não previamente medicados. Os resultados demonstraram uma eficácia semelhante das duas técnicas na redução dos *scores* da Y-BOCS, contudo, com ligeira vantagem para a terapia de aceitação e compromisso na redução das comorbilidades inerentes à doença. Já no estudo Badawy *et al.* 2010²⁷, foi realizada a comparação do uso da rTMS como tratamento isolado ou adjuvante. O estudo foi competente em demonstrar que a rTMS tem maior eficácia como tratamento adjuvante. O último estudo com parâmetros diferentes da maioria foi o Sachdev *et al.* 2001²⁹, que compara a estimulação

do córtex pré-frontal dorsolateral direito com o DLPFC esquerdo. Não foram encontradas diferenças significativas entre as duas áreas e, em ambos os grupos, tivemos uma redução significativa dos valores da Y-BOCS, dando a entender que ambas as áreas podem constituir um bom alvo terapêutico.

Os protocolos usados nos estudos foram também muito variáveis. Contudo, pudemos inferir que a intensidade mais usada foi de 100% do limiar motor, usada em 10 estudos, seguida da intensidade de 110%, usada em 6 estudos e das intensidades de 80% (4 estudos), 120% (2 estudos), 70% (1 estudo) e desconhecida (2 estudos). Quanto à frequência, a mais usada foi 1 Hz, usada em 15 estudos, seguida de 10 Hz, 20 Hz e 50 Hz, todas com 3 estudos cada. Num dos estudos a frequência dependeu da frequência intrínseca do doente e em 2 casos essa informação era desconhecida.

Por fim, quando analisamos os estudos nas diferentes áreas de estimulação, na área motora pré-suplementar (pré-SMA), apenas a estimulação da pré-SMA direita, no estudo de Ji *et al.* 2021⁹ e a estimulação bilateral da pré-SMA no estudo de Hawken *et al.* 2016¹³ apresentaram resultados positivos. Nos restantes estudos desta área, com exceção do Zou *et al.* 2022⁸, a estimulação da área foi bilateral e não apresentou resultados significativos. Os estudos desta área foram relativamente homogêneos nos protocolos usados a nível da frequência e intensidade, pelo que, esse fator teve pouca influência na comparação dos estudos.

No que se refere ao córtex orbitofrontal (OFC) como área de estimulação, apenas inclui na comparação 5 estudos, uma vez que o estudo de Price *et al.* 2021¹⁸ não avalia diretamente a eficácia da TMS na redução da Y-BOCS. Desses 5 estudos, 3 demonstraram eficácia no tratamento da POC, sendo que 2 aplicaram a estimulação sobre o OFC esquerdo (Dutta *et al.* 2021¹⁶ e Ruffini *et al.* 2009²¹) e um sobre o OFC direito (Ziblak *et al.* 2021¹⁹). Os estudos de Liu *et al.* 2021¹⁷ e Nauczyciel *et al.* 2014²⁰ não demonstraram resultados significativos ao aplicar a estimulação sobre o OFC direito. Estes resultados sugerem que a estimulação do OFC esquerdo é superior ao da direita na redução da sintomatologia da POC. Nesta área, os protocolos variaram muito na frequência e intensidade, o que pode ter tido alguma influência nos resultados obtidos, contudo, no estudo Dutta *et al.* 2021¹⁶ e Liu *et al.* 2021¹⁷, foram usados os mesmos protocolos e a estimulação sobre o OFC esquerdo continua a tirar vantagem na redução do score da Y-BOCS.

Na estimulação do DLPFC registam-se 5 estudos que avaliam diretamente a eficácia da TMS no tratamento da POC. Desses 5 estudos, 3 comprovaram a eficácia da estimulação desta área no tratamento da POC, 2 com estimulação bilateral (Jahangard *et al.* 2016²³ e Xiaoyan *et al.* 2014²⁵) e 1 com estimulação do DLPFC direito (Seo *et al.* 2016²⁴). Os outros 2 estudos (Mansur

et al. 2011²⁶; Alonso *et al.* 2001²⁸) estimularam o DLPFC direito e falharam em mostrar resultados positivos. Estes dados sugerem uma maior eficácia do tratamento quando a área é estimulada bilateralmente. Nesta área os protocolos foram muito diferentes de estudo para estudo, o que poderá ter tido influência nos resultados obtidos.

Finalmente, na estimulação das áreas do córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior simultaneamente (Carmi *et al.* 2019³⁰ e Carmi *et al.* 2018³¹) e na estimulação isolada do córtex cingulado anterior dorsal (Meek *et al.* 2021³³) temos estudos que demonstraram que estas estimulações podem ser potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da POC. Por outro lado, o único estudo que estimulou simultaneamente o DLPFC direito e a pré-SMA (Kang *et al.* 2009³²) falhou em demonstrar eficácia para o tratamento da POC. Apesar de este ser o único estudo que aplica a estimulação sobre ambas as áreas, vem reforçar as conclusões que tiramos em cima sobre a estimulação isolada de cada uma dessas áreas.

4.3 - Tolerabilidade e efeitos adversos:

A estimulação transcraniana magnética foi unânime em demonstrar uma boa tolerabilidade em todos os estudos que reportaram efeitos adversos (21 dos 26 descritos). O efeito adverso mais comum foi cefaleia moderada, reportada em 17 desses 21 estudos (Harika-Germaneau *et al.* 2020¹⁰, Arumugham *et al.* 2018¹¹, Pelissolo *et al.* 2016¹², Gomes *et al.* 2012¹⁴, Dutta *et al.* 2021¹⁶, Ziblak *et al.* 2021¹⁹, Nauczyciel *et al.* 2014²⁰, Elbeh *et al.* 2016²², Seo *et al.* 2016²⁴, Xiaoyan *et al.* 2014²⁵, Mansur *et al.* 2011²⁶, Alonso *et al.* 2001²⁸, Sachdev *et al.* 2001²⁹, Carmi *et al.* 2019³⁰, Carmi *et al.* 2018³¹, Kang *et al.* 2009³², Meek *et al.* 2021³³). Adicionalmente, foram descritos outros efeitos adversos como dor localizada no crânio (nos estudos Gomes *et al.* 2012¹⁴, Liu *et al.* 2021¹⁷, Seo *et al.* 2016²⁴, Mansur *et al.* 2011²⁶, Kang *et al.* 2009³² e Meek *et al.* 2021³³); fadiga ou fraqueza muscular (nos estudos Xiaoyan *et al.* 2014²⁵, Carmi *et al.* 2018³¹, Meek *et al.* 2021³³), falhas de memória (nos estudos Arumugham *et al.* 2018¹¹ e Meek *et al.* 2021³³), sedação e dificuldades de concentração (no estudo Arumugham *et al.* 2018¹¹); sonolência e tonturas (no estudo Ziblak *et al.* 2021¹⁹); dor cervical e alterações do humor (no estudo Mansur *et al.* 2011²⁶) e perda de sensibilidade na nuca, agravamento dos sintomas depressivos, exacerbação de episódios de confusão e dificuldades na fala previamente experienciados pelo doente, perturbações do sono, perda de produtividade e náuseas (no estudo Meek *et al.* 2021³³).

Não foram identificados efeitos adversos graves em nenhum dos estudos, como por exemplo convulsões. No entanto, salienta-se uma tentativa de suicídio no estudo de Carmi *et al.*

2019³⁰ após a 2ª sessão de TMS, aparentemente não relacionada com o procedimento, uma vez que os pensamentos suicidas eram prévios e não foram mencionados pelo doente na altura da entrevista.

A avaliação destes efeitos adversos foi feita, na maior parte dos estudos, através de um questionário personalizado para cada estudo. Houve, contudo, uma exceção, o estudo Arumugham *et al.* 2018¹¹, que usou a UKU Side Effect Rating Scale.

5 - CONCLUSÃO

A POC é uma doença com um elevado impacto funcional para o doente e suas famílias e socioeconómico para a sociedade. As terapêuticas de primeira linha revelam eficácia no tratamento da sintomatologia, na maioria dos doentes. Contudo, uma parte significativa dos doentes falha na resposta aos tratamentos de primeira e segunda linha. Nesse contexto de doentes refratários aos tratamentos convencionais (farmacoterapia e/ou psicoterapia cognitivo comportamental) a rTMS tem surgido como uma nova opção terapêutica no tratamento da POC.

Os estudos de eficácia demonstram ainda uma grande heterogeneidade dos resultados. Apesar disso, a TMS revela-se uma terapêutica de elevado potencial no tratamento da POC, com eficácia comprovada em diversos estudos e sobretudo, um elevado perfil de segurança.

Ficam ainda por esclarecer o perfil de doentes que mais poderão beneficiar desta terapêutica, a fase de tratamento em que esta deve ser considerada e ainda a área de estimulação mais adequada.

A heterogeneidade dos resultados observada justifica a realização de mais estudos, envolvendo um maior número de doentes e centros, permitindo o estabelecimento da TMS como uma terapêutica acessível e de aplicabilidade clínica estruturada num cada vez maior número de doentes com POC.

6 - REFERÊNCIAS

1. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):52.
2. Shephard E, Stern ER, van den Heuvel OA, Costa DLC, Batistuzzo MC, Godoy PBG, et al. Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2021;26(9):4583-604.
3. U.S. Food and Drug Administration. [Internet] FDA permits marketing of transcranial magnetic stimulation for treatment of obsessive-compulsive disorder. [cited 2018 August 17]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-transcranial-magnetic-stimulation-treatmentobsessive-compulsive-disorder>.
4. Rizvi S, Khan AM. Use of Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. *Cureus*. 2019;11(5): e4736
5. Cohen SL, Bikson M, Badran BW, George MS. A visual and narrative timeline of US FDA milestones for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) devices. *Brain Stimul*. 2022;15(1):73-5.
6. Yu L, Li Y, Yan J, Wen F, Wang F, Liu J, et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder and Tic Disorder: A Quick Review. *JIN*. 2022;21(6):172-null.
7. Fitzsimmons SMDD, van der Werf YD, van Campen AD, Arns M, Sack AT, Hoogendoorn AW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and pairwise/network meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2022; 302:302-12.
8. Zou JZ, Wu SL, Yuan X, Hu ZZ, Tang J, Hu MR. Effects of Acceptance and Commitment Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Obsessive-Compulsive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;12.
9. Ji GJ, Xie W, Yang TT, Wu QQ, Sui PJ, Bai TJ, et al. Pre-supplementary motor network connectivity and clinical outcome of magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*. 2021;42(12):3833-44.
10. Harika-Germaneau G, Heit D, Chatard A, Thirioux B, Langbour N, Jaafari N. Treating refractory obsessive-compulsive disorder with transcranial direct current stimulation: An open label study. *Brain and Behavior*. 2020;10(7).
11. Arumugham SS, Subhasini VS, Madhuri HN, Vinay B, Ravi M, Sharma E, et al. Augmentation Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

- Over Presupplementary Motor Area in Obsessive-Compulsive Disorder A Randomized Controlled Trial. *Journal of Ect*. 2018;34(4):253-7.
12. Pelissolo A, Harika-Germaneau G, Rachid F, Gaudeau-Bosma C, Tanguy ML, BenAdhira R, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Supplementary Motor Area in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: a Sham-Controlled Trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(8).
 13. Hawken ER, Dilkov D, Kaludiev E, Simek S, Zhang F, Milev R. Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Multi-Site Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(3).
 14. Gomes PVO, Brasil-Neto JP, Allam N, de Souza ER. A Randomized, Double-Blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder with Three-Month *Follow-up*. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012;24(4):437-43.
 15. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(2):217-27.
 16. Dutta P, Dhyan M, Garg S, Tikka SK, Khattri S, Mehta S, et al. Efficacy of intensive orbitofrontal continuous Theta Burst Stimulation (iOFcTBS) in obsessive compulsive disorder: A Randomized Placebo Controlled Study. *Psychiatry Research*. 2021;298.
 17. Liu WW, Shao H, Liao J, Yang DL, Ma ML, Yang JL. Continuous Theta-Burst Stimulation Over the Right Orbitofrontal Cortex in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: A Randomized Sham-Controlled Trial. *International Journal of General Medicine*. 2021; 14:3109-18.
 18. Price RB, Gillan CM, Hanlon C, Ferrarelli F, Kim T, Karim HT, et al. Effect of Experimental Manipulation of the Orbitofrontal Cortex on Short-Term Markers of Compulsive Behavior: A Theta Burst Stimulation Study. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(5):459-68.
 19. Ziblak A, Tumkaya S, Kashyap H. Transcranial magnetic stimulation over orbitofrontal cortex in obsessive compulsive disorder: A double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. 2021;31.
 20. Nauczyciel C, Le Jeune F, Naudet F, Douabin S, Esquevin A, Verin M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. *Translational Psychiatry*. 2014;4.

21. Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(5):226-30.
22. Elbeh KAM, Elserogy YMB, Khalifa HE, Ahmed MA, Hafez MH, Khedr EM. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: Double blind randomized clinical trial. *Psychiatry Research*. 2016; 238:264-9.
23. Jahangard L, Haghighi M, Shyayganfard M, Ahmadpanah M, Bahmani DS, Bajoghli H, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improved Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder, but Also Cognitive Performance: Results from a Randomized Clinical Trial with a Cross-Over Design and Sham Condition. *Neuropsychobiology*. 2016;73(4):224-32.
24. Seo HJ, Jung YE, Lim HK, Um YH, Lee CU, Chae JH. Adjunctive Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients with Treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2016;14(2):153-60.
25. Ma X, Huang Y, Liao L, Jin Y. A randomized double-blinded sham-controlled trial of α electroencephalogram-guided transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(4):601-6.
26. Mansur CG, Myczkowki ML, Cabral SD, Sartorelli MDB, Bellini BB, Dias AM, et al. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(10):1389-97.
27. Badawy AA, El Sawy H, Abd El Hay M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the management of obsessive-compulsive disorder. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2010;47(3):393-8.
28. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(7):1143-5.
29. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(12):981-4.
30. Carmi L, Tendler A, Bystritsky A, Hollander E, Blumberger DM, Daskalakis J, et al. Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive

- Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(11):931-8.
31. Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygael N, Zohar J, Dar R, Zangen A. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain Stimulation*. 2018;11(1):158-65.
 32. Kang JI, Kim CH, Namkoong K, Lee CI, Kim SJ. A Randomized Controlled Study of Sequentially Applied Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(12):1645-51.
 33. Meek BP, Fotros A, Abo Aoun M, Modirrousta M. Improvements in error-monitoring and symptoms following low-frequency rTMS of dorsal anterior cingulate cortex in obsessive compulsive disorder; a randomized, sham-controlled study. *Brain Cogn*. 2021; 154:105809.
 34. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):208-13.