



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA-TRABALHO FINAL

MARIANA LIMA LOURENÇO

***Correlatos Neurais dos subtipos dúvida-verificação e
contaminação-limpeza da Perturbação Obsessiva
Compulsiva: revisão sistemática***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR ANTÓNIO MACEDO
DRA. JOANA ANDRADE

Abril de 2024

**CORRELATOS NEURAIIS DOS SUBTIPOS DÚVIDA-VERIFICAÇÃO E
CONTAMINAÇÃO-LIMPEZA DA PERTURBAÇÃO OBSESSIVA COMPULSIVA:
REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Mariana Lourenço¹, Joana Andrade^{1,2}, MD; António Macedo^{2,3}, MD; PhD

1 – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

2 – Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

3 – Instituto de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,
Portugal

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

Introdução	1
Métodos de imagens	2
Ressonância Magnética funcional	2
Ressonância Magnética (RM) e Tensor de Difusão (TDI)	3
Tomografia por emissão de positrões	3
Comparação entre RMf e PET [¹⁵ O] H ₂ O	4
Métodos	5
Questão de pesquisa	5
Critérios de seleção de fontes	6
Tipos de artigos	8
Idioma dos artigos	8
Critérios de inclusão	8
Critérios de exclusão	8
Critérios de qualidade do estudo	9
Processo de seleção, estratégia de extração de informação	9
Resultados	11
Visão geral dos estudos extraídos	11
Avaliação de qualidade dos estudos Incluídos	18
Seleção de participantes e grupos	18
Escala de avaliação dos grupos do estudo	19
Métodos de provocação de sintomas	20
Protocolo de provocação de sintomas	21
Métodos e análise da aquisição de imagens	22
Correlatos neurais e associação a escalas	24
Correlatos neurais e associação à classificação de Y-BOCS	25
Correlatos neurais de todos os doentes com POC	26

Correlatos neurais dos subtipos de POC.....	27
Discussão.....	29
Limitações.....	31
Conclusão	32
Financiamento	32
Referências	33
Anexos.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AD- Anisotropia de difusão

BDI- *Beck Depression Inventory*

BOLD- *Blood-oxygen-level-dependent imaging*

CCA- Córtex cingulado anterior

CCP- Córtex cingulado posterior

COF- Córtex orbitofrontal

CPF- Córtex Prefrontal

DS- Disgust Sensitivity Scale

DSM- *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DY-BOCS- *Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*

FFOI- Fascículo Fronto-Occipital inferior

FL- Fascículo longitudinal

FLS- Fascículo longitudinal superior

GCA- Giro cingulado anterior

GCP- Giro cingulado posterior

GPF- Giro Prefrontal

GPRVL- Giro Prefrontal Ventrolateral

HDRS- Hamilton Depression Rating Scale

IASP- Internacional Affective Picture System

MOCI- Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory

NC- Núcleo Caudado

NCD- Núcleo Caudado Dorsal

NCV- Núcleo Caudado Ventral

NOS- Newcastle-Ottawa Scale

OF- Occipitofrontal

PET- *Positron emission tomography*

PI-R- Padua Inventory–Revised

POC- Perturbação obsessivo-compulsiva

QLSEQ- Quality of Life Satisfaction and Enjoyment Questionnaire

RM- Ressonância magnética

RMf- Ressonância Magnética funcional

SI-R- Saving Inventory—Revised

SPM5- *Statistical Parametric Mapping Program 2005*

SPM8- *Statistical Parametric Mapping Program 2008*

SPM12- *Statistical Parametric Mapping Program 2012*

TC- Tronco Cerebral

TDI- Tensor de Difusão

WAIS-R- Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised

Y-BOCS- Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale

RESUMO

Introdução

A Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) é uma condição psiquiátrica crónica caracterizada pela presença de obsessões e/ou compulsões, afetando cerca de 5,3% da população em Portugal. As compulsões são realizadas para aliviar a ansiedade associada às obsessões, podendo prejudicar as atividades diárias. A POC é altamente heterogénea, com diferentes subtipos de sintomas, como contaminação-limpeza e dúvida-verificação, entre outros. Estudos neuroimagiológicos sugerem que a disfunção do circuito fronto-estriado-talâmico está relacionada com a POC, mas a distinção entre os subtipos sintomáticos da doença ainda é limitada. A compreensão dos mecanismos neurais subjacentes aos diferentes subtipos da POC é crucial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes.

O objetivo deste trabalho é rever a literatura atual no que diz respeito a possíveis diferenças existentes nas vias e regiões cerebrais alteradas, comparando doentes com diagnóstico de POC com sintomas dúvida-verificação e doentes com diagnóstico de POC com sintomas contaminação-limpeza.

Métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo as Diretrizes PRISMA. A literatura pesquisada nas bases de dados PubMed, Embase e na *Web of Science Core* até julho de 2023, utilizando os termos "obsessive-compulsive disorder"; "OCD"; "fMRI"; "functional magnetic resonance imaging"; "functional MRI"; "neural correlates"; "brain correlates"; "neural networks"; "brain networks"; "neural activity"; "brain activity"; "neural activation"; "brain activation"; "neural regions"; "brain regions"; "brain areas"; "neural areas"; "brain mapping"; "neural mapping"; "functional brain networks"; "brain activity" abstract; "brain regions". A revisão inclui apenas ensaios clínicos realizados em adultos diagnosticados com POC e correlatos avaliados por Ressonância Magnética Funcional (RMf).

Os critérios de exclusão incluem estudos que não classifiquem os sintomas da POC por subtipos, onde são incluídas doenças psiquiátricas comorbidas, ou não haja controlo para tal.

Os dados extraídos incluem as características dos participantes, critérios de elegibilidade dos participantes, metodologia do estudo (incluindo desenho do estudo e medidas utilizadas), limitações do estudo e informações para a avaliação do risco de viés do estudo.

Resultados

Os estudos analisados examinam a atividade cerebral em diferentes subtipos de POC durante tarefas específicas. Os diferentes estudos apontam para alterações distintas, nomeadamente no subtipo dúvida-verificação, sendo as alterações apresentadas localizadas ao córtex cingulado anterior (CCA), núcleo caudado (NC), córtex frontal medial, amígdala anterior, tronco cerebral, núcleos subtalâmicos, putamen e tálamo. Adicionalmente, no subtipo contaminação-limpeza apontam para alterações nas estruturas do lobo posterior do cerebelo, giro frontal medial, giro occipital inferior, giro temporal medial, córtex cingulado posterior (CCP), giro cingulado anterior (GCA) e córtex orbito-frontal (COF).

Conclusão

Embora alguns padrões tenham sido observados, as correlações entre os subtipos de sintomas da POC variaram significativamente entre os estudos. Assim, a literatura não é capaz de fornecer dados que consolidem claras diferenças fisiopatológicas nestas duas diferentes dimensões da POC. Enquanto certas áreas, como o córtex pré-frontal (CPF) e o giro occipital, parecem estar associadas aos sintomas, a falta de consistência nos resultados destaca a necessidade de mais investigação com vista a uma mais clara compreensão dos correlatos neurais da POC.

PALAVRAS-CHAVE: dúvida-verificação, contaminação-limpeza, ressonância magnética funcional, correlatos neurais, Perturbação Obsessiva Compulsiva.

ABSTRACT

Introduction

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a chronic psychiatric condition characterized by the presence of obsessions and/or compulsions, affecting around 5.3% of the population in Portugal. Compulsions are performed to alleviate the anxiety associated with obsessions, which can cause impairment in daily activities. OCD is highly heterogeneous, with different subtypes of symptoms, such as contamination-cleaning and doubt-checking, among others. Neuroimaging studies suggest that dysfunction of the fronto-striatum-thalamic circuit is related to OCD, but the distinction between the symptomatic subtypes of the disease is still limited. Understanding the neural mechanisms underlying the different subtypes of OCD is crucial for developing more effective therapeutic approaches.

The aim of this work is to review the current literature with regard to possible differences in altered brain pathways and regions, comparing patients diagnosed with OCD with doubt-verification symptoms and patients diagnosed with OCD with contamination-clearing symptoms.

Methods

This systematic review was conducted following the PRISMA Guidelines. Literature was searched in PubMed, Embase, and Web of Science Care databases up to July 2023, using the terms "obsessive-compulsive disorder"; "OCD"; "fMRI"; "functional magnetic resonance imaging"; "functional MRI"; "neural correlates"; "brain correlates"; "neural networks"; "brain networks"; "neural activity"; "brain activity"; "neural activation"; "brain activation"; "neural regions"; "brain regions"; "brain areas"; "neural areas"; "brain mapping"; "neural mapping"; "functional brain networks"; "brain activity" abstract; "brain regions". The review only includes clinical trials conducted in adults diagnosed with Obsessive-Compulsive Disorder and assessed by Functional Magnetic Resonance Imaging.

Exclusion criteria include studies that do not classify Obsessive-Compulsive Disorder symptoms by subtypes, include comorbid psychiatric disorders, or lack control for such. Extracted data includes participant characteristics, participant eligibility criteria, study methodology (including study design and measures used), study limitations, and information for assessing study bias risk.

Results

The analyzed studies examine brain activity in different Obsessive-Compulsive Disorder subtypes during specific tasks. Different studies point to distinct alterations particularly in checkers, where the presented alterations are localized to the anterior cingulate cortex, caudate nucleus, medial frontal cortex, anterior amygdala, brainstem, subthalamic nucleus, putamen, and thalamus. Additionally, in the washers, alterations are indicated in the posterior cerebellar lobe structures, medial frontal gyrus, inferior occipital gyrus, medial temporal gyrus, posterior cingulate cortex, anterior cingulate gyrus, orbitofrontal cortex.

Conclusion

Although some patterns were observed, correlations between OCD symptom subtypes varied significantly between studies. Therefore, the literature is unable to provide data that consolidate clear pathophysiological differences in these two different dimensions of OCD. While certain areas, such as the prefrontal cortex and occipital gyrus, appear to be associated with symptoms, the lack of consistency in results highlights the need for further investigation towards a clearer understanding of the neuroimaging correlates of OCD.

KEYWORDS: checkers, washers, functional magnetic resonance imaging, neural correlates, obsessive-compulsive disorder.

INTRODUÇÃO

A Perturbação Obsessivo Compulsiva (POC) é uma doença psiquiátrica crónica que se caracteriza pela presença de obsessões (pensamentos, impulsos intrusivos ou imagens) que têm, uma natureza recorrente, intrusiva e conteúdo perturbador, bem como compulsões, na forma de rituais motores ou mentais que o indivíduo se sente compelido a efetuar, geralmente em resposta a uma obsessão e com o objetivo funcional de reduzir a ansiedade causada pelas obsessões.

A prevalência estimada em Portugal é cerca de 5,3% (2,3% nos Estados Unidos da América) [1–3]. As obsessões e compulsões, para além do sofrimento subjetivo que determinam, pela sua frequência e intensidade podem causar um grave prejuízo no funcionamento quotidiano dos doentes [1,2].

Adicionalmente, esta doença é também caracterizada por apresentar marcada heterogeneidade de sintomas, e, por esse motivo, é possível classificar a doença consoante a sua dimensão de sintomas predominantes (subtipos da POC). De acordo com a dimensão dos sintomas é admissível classificar, atualmente, em quatro subtipos: “contaminação-limpeza” (obsessões de contaminação ou sujidade e compulsões de limpeza); “dúvida-verificação” (pensamentos de prejudicar a si mesmo e aos outros e compulsões de verificação); “pensamentos proibidos” (obsessões agressivas, sexuais, religiosas com rituais mentais ou orações); “simetria”(obsessões por simetria e compulsões de repetição, organização e contagem); Concomitantemente, existem doentes com sintomas atípicos tais como escrupulosidade, ciúme obsessivo e obsessões musicais [1,4]. No mesmo indivíduo podem estar presentes diferentes dimensões de sintomas da POC em simultâneo, isto é, um doente pode apresentar sintomas tanto de dúvida-verificação como de contaminação-limpeza ou migrar entre estes ao longo da vida [4]. As diferentes dimensões de sintomas, os sintomas atípicos e a presença de mais do que uma dimensão de sintomas no mesmo doente, contribuem para a heterogeneidade da POC [4].

A abordagem terapêutica da POC é multimodal sendo constituída por terapia cognitivo-comportamental, terapêutica farmacológica (Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina), em alguns casos, técnicas de neuromodulação (Estimulação Cerebral Profunda e Estimulação Magnética Transcraniana).

Embora a POC seja uma doença muito heterogênea e com diferentes subtipos de sintomas, não é claro se existem diferenças significativas de eficácia do tratamento em função desses subtipos. A abordagem terapêutica concentra-se essencialmente na redução geral da gravidade dos sintomas [5,6].

A ressonância magnética funcional (RMf) surge no ano de 1990 e desde então diversos estudos têm sido feitos sobre as vias neurais e os correlatos neurais na POC [7–9]. Esses estudos consideram que a disfunção do circuito fronto-estriado-talâmico que passa pelo córtex orbitofrontal (COF) desempenha o papel principal na fisiopatologia da POC [7,8]. No entanto, esses estudos não comparam os correlatos neurais entre diferentes subtipos de POC. Só no ano 2000 é que foram comparados os dois subtipos mais prevalentes: dúvida-verificação e contaminação-limpeza, tendo sido possível concluir que existe uma resposta neural diferente entre estes dois grupos [10].

Deste modo, com o objetivo de melhor caracterizar esta heterogeneidade e determinar se a literatura atual consegue sustentar o pressuposto que a diversidade dos sintomas existente na POC se relaciona com diferenças na função ou na estrutura cerebral, o que permitiria terapêuticas mais dirigidas, esta revisão avalia os estudos em que foram comparados correlatos neurais entre os respectivos subtipos mais frequentes da POC: dúvida-verificação e contaminação-limpeza [11].

Métodos de imagens

Para avaliação dos correlatos neurais têm sido usados dois métodos de imagem: Tomografia por Emissão de Positrões (PET do inglês: " *Positron emission tomography* ") [¹⁵O] H₂O e a Ressonância Magnética funcional (RMf) [12].

Ressonância Magnética funcional

A RMf tem a capacidade de identificar mudanças no fluxo sanguíneo em resposta à atividade cerebral.[9] A RMf é extensivamente utilizada no âmbito da investigação científica, sendo a sua utilização no contexto clínico menos comum.

Do ponto de vista histórico, a RMf teve origem em 1990. Neste ano, foi descrito o efeito extravascular do sangue intravascular nos cérebros de ratos, tendo sido criado a partir deste momento o termo BOLD. Este termo é referente ao processo de oxigenação, em

que o oxigénio é ligado de modo reversível ao ião ferroso da hemoglobina nos eritrócitos. Posteriormente, colocou-se a hipótese que este efeito BOLD estaria relacionado aos estados funcionais do cérebro [13,14]. Contudo, ao longo dos anos, os avanços científicos relativos a este método de aquisição de imagem têm se centrado no *hardware*, métodos de imagem, *software* de processamento e exibição de imagens e *design* de paradigmas de estimulação (a maneira de estimular o cérebro para obter informações significativas) [15].

Ressonância Magnética (RM) e Tensor de Difusão (TDI)

O TDI é uma ferramenta de RM que é usada para quantificar o movimento de uma molécula da água num tecido biológico, por exemplo no cérebro. Trata-se de uma representação matemática que descreve a magnitude e a direção de difusão da água num tecido. Este pode ser calculado através de cada voxel cerebral, sendo capaz de fornecer informações acerca da anisotropia de difusão (AD) e sobre a direção principal das fibras (DPF), simplificando, se a difusão ocorre preferencialmente numa direção específica.

Um exemplo prático de como funciona a anisotropia: nas fibras cerebrais, onde a água tende a mover-se ao longo das fibras, o TDI é bastante anisotrópico, e nas áreas onde a difusão ocorre em todas as direções, o TDI é isotrópico [16]. Em suma, o tensor de difusão é um método complementar à RMf [17].

Tomografia por emissão de positrões (PET)

A PET é um método que avalia a função fisiológica ao analisar o fluxo sanguíneo, o metabolismo, os neurotransmissores e os medicamentos radiomarcados. É uma técnica de imagem médica que utiliza marcadores radioativos para produzir imagens tridimensionais dos processos funcionais dentro do corpo [18].

A PET [^{15}O] H_2O utiliza água marcada com oxigénio-15 [^{15}O]. Neste caso, [^{15}O] H_2O trata-se de água em que os átomos de oxigénio foram substituídos por oxigénio-15, um isótopo radioativo de oxigénio. Quando injetado no corpo, os aparelhos de PET são capazes de detetar os positrões que são emitidos resultantes da decomposição do oxigénio-15, permitindo deste modo a visualização do fluxo sanguíneo e do metabolismo nos tecidos e órgãos [19].

Comparação entre RMf e PET [¹⁵O] H₂O

Partindo do princípio de que o aumento localizado do fluxo sanguíneo no cérebro está relacionado com a função cerebral, estes dois métodos de imagens são capazes de avaliar os correlatos neurais [12].

Ao avaliar estes dois métodos é possível compará-los quanto às suas vantagens e desvantagens. A PET [¹⁵O] H₂O permite quantificar o fluxo sanguíneo (o que não é possível com RMf), é menos afetada pelo movimento, no entanto, tem menor resolução espacial e temporal do que a RMf, é menos sensível a eventos de curta duração, além dessas desvantagens, requer ainda a utilização de radiofármacos, por esse motivo, é que a RMf é o método mais utilizado para estudos caso-controlo [12].

MÉTODOS

Com o intuito de definir os critérios de elegibilidade para a presente trabalho foi utilizado o modelo com o acrónimo PICO (População; Intervenção; Comparação; *Outcome*) para a realização de uma questão de investigação de acordo com as diretrizes PRISMA atuais [20].

Questão de pesquisa

Características da população e da amostra: Foi definida a população elegível para o estudo: adultos maiores de 18 anos e menores de 65 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de POC) através dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) (qualquer edição), com os subtipos dúvida-verificação e contaminação-limpeza segundo os critérios Y-BOCS [21].

Intervenção: Como intervenção foram considerados os estudos que realizaram RMf, método definido como uma técnica específica do uso da imagem por RM capaz de detetar variações no fluxo sanguíneo em resposta à atividade neural. Não foi tido em consideração os estudos que utilizaram PET como método de imagem, para diminuir os vieses entre os estudos.

Estudos de neuroimagem estrutural e funcional em doentes com diagnóstico de POC descobriram diferenças nas métricas de neuroimagem entre doentes com POC e indivíduos que não sofriam dessa doença. Apesar disso, existe uma grande variabilidade nos resultados obtidos. Assim, atendendo a esta significativa variação nos achados, e como a POC se trata de uma doença clinicamente muito heterogénea onde podem ser descritos vários subtipos de sintomas (podendo até um doente apresentar mais que um subtipo de sintomas), a presente revisão sistemática avaliou os correlatos neurais, tanto estrutural quanto funcionalmente, dos dois subtipos mais prevalentes de POC, sendo considerados os subtipos dúvida-verificação e contaminação-limpeza.

Comparação: Os correlatos neurais obtidos por RMf em doentes com diagnóstico de POC com subtipo dúvida-verificação, comparando com os obtidos com o subtipo contaminação-limpeza.

Outcomes: O objetivo é determinar se a literatura atual contribui para sustentar o pressuposto que a diversidade dos sintomas existente na POC se relaciona com diferenças na função ou na estrutura cerebral.

Primeiramente, foram procurados na plataforma PROSPERO, protocolos de pesquisa existentes para a pergunta apresentada. Apenas foi possível encontrar um protocolo de pesquisa semelhante; no entanto, o mesmo inclui no estudo outros domínios de sintomas além dos incluídos neste estudo. Por esse motivo, para a realização desta revisão foi criado um protocolo de pesquisa que se encontra apresentado neste capítulo.

Critérios de seleção de fontes

Com o intuito de selecionar toda a literatura relevante para o estudo em questão, a pesquisa foi realizada eletronicamente em três bases de dados: *PubMed*, *Embase* e *Web of Science Care Collection*.

A estratégia de busca foi limitada à data do primeiro estudo encontrado relevante para a revisão (1990 até 2023), de forma a incluir todas as evidências existentes na literatura sobre este tema. Os termos utilizados para a pesquisa em cada banco de dados estão descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1- Termos utilizados para a pesquisa nas diferentes bases de dados

BASE DE DADOS	TERMOS UTILIZADOS
PUBMED	("disorder, obsessive compulsive" [MeSH Terms] OR "OCD" [Title/Abstract]) AND ("functional magnetic resonance imaging" [MeSH Terms]) AND ("neural correlates" [Title/Abstract] OR "brain correlates" [Title/Abstract] "neural networks" [Title/Abstract] OR "brain networks" [Title/Abstract] OR "neural regions" [Title/Abstract] OR "brain regions" [Title/Abstract] OR "neural activity" [Title/Abstract] OR "brain activity" [Title/Abstract] OR "neural activation" [Title/Abstract] OR "brain activation" [Title/Abstract] OR "neural areas" [Title/Abstract] OR "brain areas" [Title/Abstract] OR "brain mapping" [MeSH Terms] OR "neural mapping" [Title/Abstract])
EMBASE	'Obsessive-compulsive disorder':ab,ti OR 'OCD':ab,ti OR 'obsessive compulsive disorder'/exp AND 'Fmri':ab,ti OR 'functional magnetic resonance imaging'/exp OR 'functional mRI':ab,ti AND 'neural correlates':ab,ti OR 'brain correlates':ab,ti OR 'neural networks':ab,ti OR 'brain networks':ab,ti OR 'neural activity':ab,ti OR 'brain activity':ab,ti OR 'neural activation':ab,ti OR 'brain activation':ab,ti OR 'neural regions':ab,ti OR 'brain regions':ab,ti OR 'brain areas':ab,ti OR 'neural areas':ab,ti OR 'brain mapping'/exp OR 'neural mapping':ab,ti AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [review]/lim OR [preprint]/lim) AND ([english]/lim) AND ([embase]/lim)
WEB OF SCIENCE	AB=(obsessive-compulsive disorder OR OCD OR Obsessive compulsive disorder) AND AB=(fmRI OR functional magnetic resonance imaging OR functional mRI) AND AB=(neural correlates OR brain correlates OR neural networks OR brain networks OR neural activity OR brain activity OR neural activation OR brain activation OR neural regions OR brain regions OR brain areas OR neural areas OR brain mapping OR neural mapping)(Abstract) OR functional brain networks (Abstract) OR brain activity (Abstract) OR brain regions (Abstract) AND Article or Review Article (Document Types) AND English (Languages)

Tipos de artigos

Qualquer estudo que recorreu a RMf para avaliar neuroimagem estrutural ou funcional em:

- I. doentes com POC com subtipo de sintomas classificados como contaminação-limpeza.
- II. um grupo de comparação com doentes diagnosticados com POC com subtipo dúvida-verificação.

Foram incluídos estudos originais. Nenhuma restrição no desenho do estudo original será implementada.

Idioma dos artigos

Inglês.

Critérios de inclusão

- A. Adolescentes e crianças com idade superior a 18 e idosos com idade inferior 65 anos.
- B. Doentes com diagnóstico primário de POC.

Critérios de exclusão

- A. Estudos que não classifiquem os sintomas da POC por subtipos.
- B. Estudos em que sejam incluídas doenças psiquiátricas comorbidas, ou não haja controlo para tal.

Critérios de qualidade do estudo

A escala *Newcastle-Ottawa scale* (NOS) foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica de estudos observacionais não randomizados. Os estudos são pontuados de acordo com três itens de avaliação que abordam os aspetos principais do estudo são eles seleção, comparabilidade, resultados [22].

Processo de seleção, estratégia de extração de informação

Para uma primeira seleção de estudos relevantes foi realizada a triagem de artigos para elegibilidade, com base no título e no resumo, feita por um autor (Mariana Lourenço). Artigos relevantes ou aqueles em que há incerteza sobre a exclusão com base nas informações do título/resumo foram selecionados pela leitura integral dos referidos artigos. Posteriormente, foram excluídos, através de estratégias de pesquisa, os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão anteriormente mencionados. Os dados extraídos incluíram características dos participantes, critérios de elegibilidade dos participantes, metodologia do estudo (incluindo desenho do estudo e medidas utilizadas), limitações do estudo e informações para a avaliação do risco de viés do estudo.

Na **Figura 1** está presente o diagrama de fluxo de PRISMA que, de uma forma mais detalhada, descreve a estratégia de pesquisa implementada.

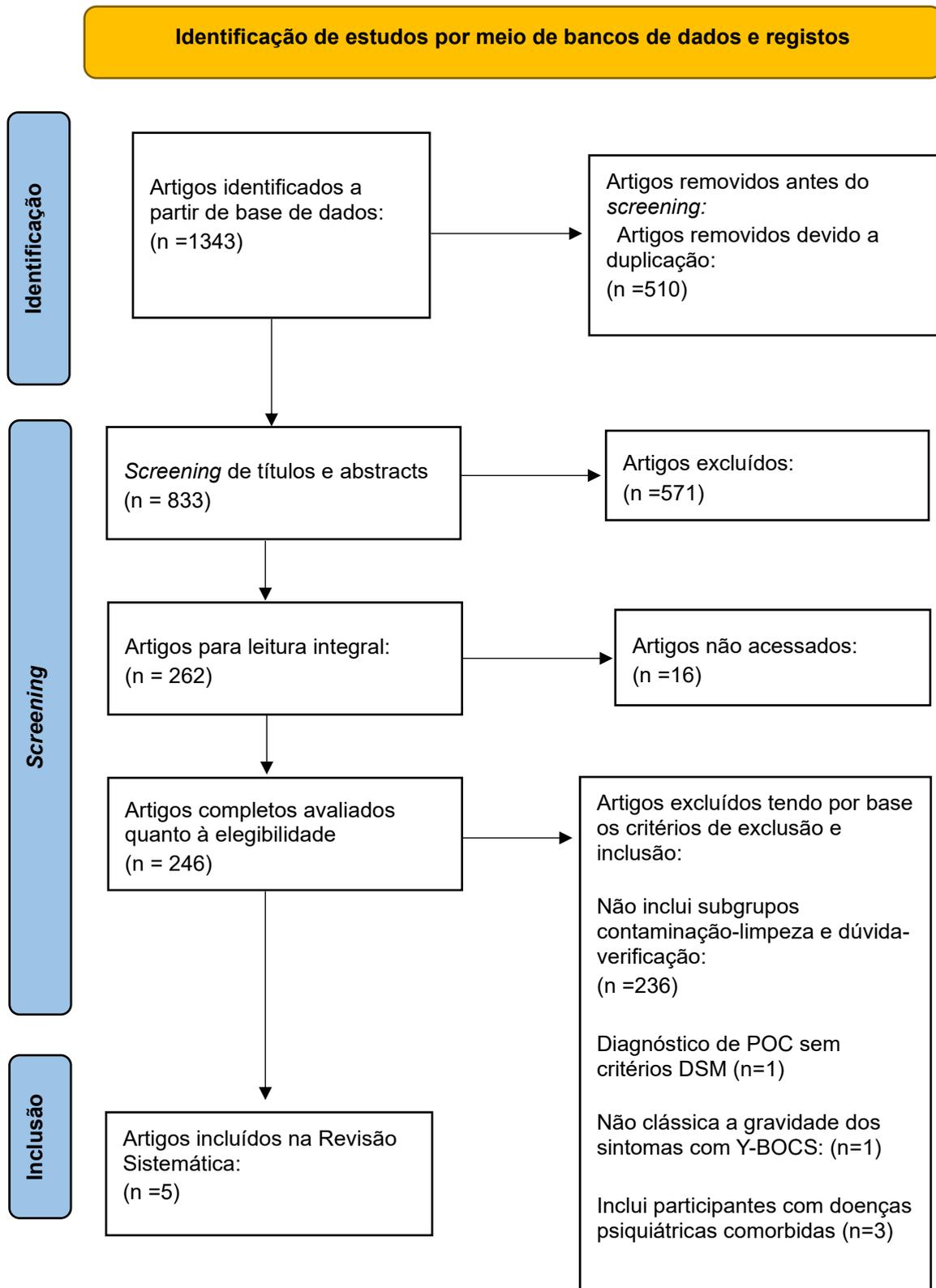


Figura 1- Diagrama de fluxo PRISMA.

RESULTADOS

Depois de excluir os artigos duplicados foram encontrados 833 artigos na base de dados. Desses 833 artigos foram excluídos 571 (sem interesse para a revisão) após a leitura do título e do *abstract*. Dos 262 artigos restantes, só foi possível recuperar o texto completo de 246 artigos. Esses 246 artigos foram lidos integralmente e depois de aplicados os critérios de elegibilidade foram selecionados os seguintes artigos: Ravindran et al. (2020); Harrison et al. (2013); Murayama et al. (2013); Mataix-Cols et al. (2004) [23–26]. Além desses estudos, que cumprem todos os critérios de elegibilidade, foi ainda incluído o estudo de Garibotto et al. (2010) [27].

O artigo de Mataix-Cols et al. (2004), inclui doenças psiquiátricas comorbidas no grupo de doentes com POC. No entanto, este estudo foi incluído nesta revisão, pois apesar de serem incluídos doentes com outras comorbilidades, o estudo garante que a POC é a doença predominante de entre as comorbilidades. Além disso, após análise dos resultados, o estudo conclui que não existem diferenças significativas nos resultados obtidos.

Adicionalmente, foi utilizado o artigo Gabirotto et al. (2010), apesar de não recorrer à RMf utilizou outra técnica de imagem por RM, denominado de TDI (técnica de RM capaz de quantificar a difusão da água em tecido vivo numa determinada direção, obtendo informações sobre as propriedades intrínsecas e tridimensionais da difusão), sendo este método de imagem uma técnica complementar à RMf.

Visão geral dos estudos extraídos

Na **Tabela 3** está sumariado o resultado da extração dos artigos. Os artigos estão organizados pelo ano de publicação do mais recente para o mais antigo. Relativamente aos países onde os estudos foram desenvolvidos: Canadá, Espanha, Japão, Itália, Inglaterra.

Na **Tabela 2** estão sumariadas as características dos indivíduos que participaram nos estudos. Em relação ao tamanho da amostra e às características da mesma os estudos

são bastante variáveis entre si, sendo que todos incluíram indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e 65 anos.

O estudo que apresenta maior número de participantes é o estudo de Harrison et al. (2020), totalizando 148 (74 doentes e 74 controlos). No entanto, neste estudo não são selecionados grupos de doentes com dimensão de sintomas de contaminação-limpeza e dúvida-verificação, mas sim, os 74 doentes que são classificados segundo as dimensões de sintomas da POC.

Adicionalmente, os estudos utilizam diferentes escalas para avaliar a os doentes nomeadamente quanto à presença e gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos (Y-BOCS) [21], avaliar sintomas depressivos, estado de ansiedade, explorar capacidade visuoespacial e memória de trabalho.

Quanto ao protocolo, dois dos estudos (Ravindran et al., 2020 e Mataix-Cols et al., 2004), optam pelo método de provocação de sintomas, através da visualização de imagens alusivas às dimensões de sintomas presentes na POC. O estudo de Murayama et al. (2013) utiliza um método de provocação recorrendo a palavras que são específicas para cada participante. Os restantes estudos obtêm imagens com os participantes em repouso.

Relativamente ao método de aquisição de imagem, todos os estudos utilizam RMf à exceção do Garibotto et al. (2010) que utiliza imagem por RM utilizando TDI.

Tabela 2: Características dos participantes dos diferentes estudos.

1º AUTOR/ ANO	PARTICIPANTES	ESCALAS	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	TOTAL
RAVINDRAN 2020	<p>-31 doentes com POC (DSM-V):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19 subtipo D/V; • 12 com subtipo C/L; <p>- 17 controlos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Y-BOCS: severidade e dimensão dos sintomas; • QLESQ: qualidade de vida; • <i>Hassler and Uplifts Scale</i>: grau de satisfação; • DS: grau de repulsa; • BDI: gravidade dos sintomas depressivos; • Escala de Likert: avaliar a ansiedade após provocação dos sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Comorbilidades do Eixo I; • Suspeita de patologia orgânica; • Abuso ou dependência de substâncias nos últimos 6 meses; • Claustrofobia; • Presença de objetos metálicos; • Tentativas anteriores de TCC; • Doentes com Perturbação de acumulação. 	n=48
HARRISON 2013	<p>-74 doentes com POC (DSM-IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • D/V; • C/L; • Sexuais, morais e/ou religiosas; • Simetria; • Diversas; • Perturbação de Acumulação. <p>-74 controlos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Y-BOCS: severidade dos sintomas da POC; • DY-BOCS: dimensão dos sintomas da POC; • HDRS: avaliar os sintomas depressivos; • <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>: avaliar os sintomas de ansiedade. 	<ul style="list-style-type: none"> • Doenças médicas relevantes, neurológicas e outras doenças psiquiátricas graves; • Exclusão da dimensão obsessões e compulsões diversas. 	n= 148

MURAYAMA 2013	-22 doentes com POC (DSM-IV): <ul style="list-style-type: none"> • 10 com subtipo D/V; • 12 com subtipo C/L; - 19 controlos.	<ul style="list-style-type: none"> • Y-BOCS: severidade e dimensão dos sintomas; • HDRS: avaliar os sintomas depressivos; • MOCI: avaliar as obsessões e as compulsões; • WAIS-R: avaliar a inteligência; • <i>Edinburgh Handedness Inventory</i>.: avaliar a lateralidade. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de transtorno de eixo I comorbido, distúrbio neurológico, lesão na cabeça, condição médica grave ou histórico de dependência de drogas ou álcool. 	n=41
GARIBOTTO 2010	- 15 doentes com POC (DSM-IV): <ul style="list-style-type: none"> • 12 subtipo D/V; • 3 subtipo C/L. - 16 controlos.	<ul style="list-style-type: none"> • Y-BOCS: severidade e dimensão dos sintomas; • <i>Edinburgh Inventory</i>: avaliar a Lateralidade; • <i>Iowa gambling task</i>: capacidade de fazer decisões; • Testes para explorar habilidade visuoespacial, memória de trabalho, funções executivas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Y-BOCS com pontuação menor que 20; • <i>Edinburgh Inventory</i> pontuação inferior a 0,8; • Perturbação de acumulação; • Tiques motores ou síndrome de Tourette; • Distúrbio psiquiátrico comorbido, outras doenças médicas ou neurológicas. • <i>Iowa gambling task</i> pontuação ≥ 51; 	n=31
MATAIX-COLS 2004	- 17 doentes POC (DSM-IV): <ul style="list-style-type: none"> • Subtipo D/V; • Subtipo C/L; • Perturbação de acumulação. -17 controlos.	<ul style="list-style-type: none"> • Y-BOCS: severidade e dimensão dos sintomas; • PI-R:Dimensões de sintomas (D/V e C/L); • SI-R: avaliar dimensão de sintoma acumulação; • BDI: avaliar sintomas depressivos; • <i>State-Trait Anxiety Inventory</i>: avaliar sintomas de ansiedade antes de iniciar aquisição da imagem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesão cerebral, qualquer condição neurológica, psicose e abuso de substâncias; • Não foram excluídos diagnósticos comorbidos. 	n=34

BDI- Beck Depression Inventory; C/L: contaminação-limpeza; DS- Disgust Sensitivity Scale; D/V: Dúvida-Verificação DY-BOCS- Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; HDRS- Hamilton Depression Rating Scale; MOCI- Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory; PI-R- Padua Inventory–Revised; QLSEQ- Quality of Life Satisfaction and Enjoyment Questionnaire; TCC- Terapia Cognitivo-Comportamental; SI-R- Saving Inventory–Revised; WAIS-R- Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised.

Tabela 3- Esquema dos diferentes estudos, métodos, resultados e limitações

1º AUTOR /ANO	MÉTODOS		CORRELATOS VERIFICADOS		CORRELATOS ENTRE OS GRUPOS	LIMITAÇÕES
	Objetivos	Protocolo	Aquisição de imagem			
RAVINDRAN 2020	Investigar a atividade neural e a conectividade funcional em doentes com POC com os subtipos dúvida-verificação e contaminação-limpeza.	Provocação de sintomas com 250 imagem diferentes subtipos.	- Imagem ponderada em T2* eco-planar; - 30 cortes oblíquos axiais do cérebro em cada ponto temporal.	-Ativação generalizada dos córtex visuais, da IA bilateral e áreas PF dorsais; -gPOC apresenta maior reatividade neural em regiões como GCP, precuneos e sulco calcarino; -Alterações na CF do GCP; -A CF do GCP teve relação com a gravidade dos sintomas da POC, especialmente com os córtex visuais.	gD/V mostra maior atividade relacionada à provocação no GCP, enquanto gC/L apresentaram maior atividade nas áreas da IA bilateral e GO; gD/V demonstra maior CF do GCP com os córtex motores, enquanto gC/L apresentaram maior CF com a IA, cíngulo médio e GTS.	-Amostra pequena; -gPOC medicados. - gPOC apresentavam mais do que uma dimensão de sintomas; -Paradigma de provocação não personalizado a cada doente.
HARRISON 2013	Investigar a contribuição das principais dimensões dos sintomas da POC para um distúrbio dos sistemas corticostriatais cerebrais em doentes com POC, usando RMf.	Sem provocação de sintomas.	- 1,5 Tesla e software de imagem eco-planar; - Foco nas regiões ventral e dorsal do núcleo caudado.	gPOC: Maior conectividade entre: <u>-Núcleo caudado ventral e:</u> córtex anterolateral esquerdo, OF, frontal medial dorsal e cíngulo anterior rostral, cúneo. Menor conectividade entre: -CI bilateral estendendo-se até o córtex temporal superior. <u>-NCD e:</u> CPF dorsolateral esquerdo, frontal médio esquerdo e CPS bilateral. -Correlação com a força da conectividade e a gravidade dos sintomas.	- <u>gD/V</u> maior conectividade com o CFM ventral e uma menor com a amígdala anterior. - <u>gD/V, gS/R; gAcu</u> correlação coma força da conectividade e a gravidade dos sintomas e o CI médio e anterobasal; <u>-gS/R</u> com a gravidade e o CI médio anterobasal. <u>- gAcu</u> correlação entre a gravidade com o CCOFM.	-gPOC medicados; -Comparações com outros grupos diagnósticos.

<p>MURAYAMA 2013</p>	<p>Investigar respostas neurais diferenciais a uma tarefa de provocação de sintomas em doentes não medicados que têm subtipos contaminação-limpeza dúvida-verificação.</p>	<p>Provocação de sintomas com 20 a 30 palavras, personalizadas a cada doente.</p>	<p>-Scanner de RM de 1,5 T ponderada em T1; -Gradiente eco-planar.</p>	<p>Comparação entre gD/V e gCon: -gCon teve maior ativação no CCA esquerdo e no estriado esquerdo; Comparação entre gC/L e gCon: -gC/L teve maior ativação em várias regiões cerebrais, incluindo o LP do cerebelo direito, CCP direito, GFM direito, GTM esquerdo e GOI esquerdo.</p>	<p>Correlação entre pontuações totais do Y-BOCS: -gD/V correlação positiva entre a ativação no CCA esquerdo e as pontuações totais do Y-BOCS, e uma correlação negativa na tonsila cerebelar esquerda; -gC/L correlações positivas em várias regiões, incluindo o COF bilateral, GFM e GTM e superiores, e correlações negativas no hipocampo esquerdo TP direito e estriado direito. Durante a provocação dos sintomas: -Rede frontal-subcortical está relacionada gD/V; - Redes fronto-límbicas estão relacionadas com gC/L.</p>	<p>-Amostra pequena; - gPOC com período curto sem medicação; -Não conseguem garantir a qualidade das palavras utilizadas para provocação dos sintomas; -Assumir que as atividades de cerebrais específicas envolvem o sistema de controlo sensorimotor no gD/V; - Não foi realizado ensaio neutro como condição inicial de repouso.</p>
<p>GARIBOTTO 2010</p>	<p>1- Testar a hipótese de alterações específicas do TDI nos subtipos contaminação-limpeza e dúvida-verificação. 2- Caracterizar as</p>	<p>Sem provocação de sintomas.</p>	<p>Volumétrica T1 e exames de Imagem por TDI de 1,5 T.</p>	<p><u>AD:</u> - Redução no gPOC no feixe cingulado, no FLS, na radiação ótica e no FFOI inferior. - Redução nas pontuações mais altas de Y-BOCS no FFOI inferior, radiação ótica e superior, FL. -Redução nas pontuações mais altas lowa Gambling task (escolhas desvantajosas) no FFOI e todo CC, FLS.</p>	<p><u>AD:</u> gD/V semelhante ao gPOC; <u>Rastreamento de fibra de assunto único:</u> gD/V e gC/L resultados semelhantes gPOC.</p>	<p>Tamanho da Amostra Limitado; - Medicação do gPOC; - Múltiplas Dimensões Sintomáticas; - Provocação sintomas não é específica para cada doente.</p>

anormalidades biológicas
3- Verificar a hipótese do envolvimento do FFOI.

DPE:

-Diferenças na distribuição nas mesmas regiões onde AD estava reduzida.

Rastreamento de fibra de assunto único:

- Redução no segmento frontal do FFOI.

<p>MATAIX-COLS 2004</p>	<p>Investigar os correlatos neurais das dimensões de sintomas contaminação-limpeza, dúvida-verificação e da Perturbação de acumulação.</p>	<p>Provocação de sintomas com 250 imagens.</p>	<p>Imagens ecoplanares de 1,5 T; 10 volumes cerebrais inteiros foram adquiridos durante apresentação de cada bloco de imagem.</p>	<p>- gCon maior ativação do CVLPF esquerdo e occipital comparativamente gC/L; - gCon maior ativação das regiões visuais e GPFI esquerdo comparativamente a gD/V; -gCon maior ativação nas áreas visuais bilaterais, GCP, IA esquerda e cerebelo esquerdo.</p>	<p>- <u>gC/L maior ativação nas regiões PF ventromediais:</u> • GFM esquerdo; • GCA direito; • COF bilateral; • GCA subgenual direito. - <u>gD/V maior ativação:</u> nos núcleos subtalâmicos, no TC, putamen direito, tálamo direito, várias regiões corticais dorsais. <u>-gAcu:</u> Maior ativação nas regiões OT esquerdas.</p>	<p>- Participantes estavam medicados; -Não foram excluídas comorbilidades.</p>
--------------------------------	--	--	--	---	---	--

AD - Anisotropia de difusão; CCA - Córtex Cingulado anterior; CCOFM - Córtex Cingulado Órbita Frontal Medial; CCP - Córtex Cingulado Posterior; CC - Corpo Caloso; CF - Conectividade Funcional; CFM - Córtex Frontal Medial; CI - Córtex Insular; COF - Córtex Orbitofrontal; CV - Caudado Ventral; CVLPF - Córtex Ventrolateral Pré-frontal; DPF - Direção Principal das Fibras; FFOI - Fascículo Fronto-Occipital inferior; FL - Fascículo Longitudinal; FLS - Fascículo Longitudinal Superior; GFME - Giro Frontal Medial; GCA - Giro Cingulado Anterior; GCP - Giro Cingulado Posterior; GFM - Giro Frontal Medial; GPFI- Giro pré-frontal inferior GTS - Giro Temporal Superior; GTM - Giro Temporal Médio; GO - Giro Occipital; GOI - Giro Occipital Inferior; gAcu - Grupo Acumulação; gC/L - Grupo Contaminação-Limpeza; gCon - Grupo Controlo; gD/V - Grupo Dúvida-Verificação; gPOC - Grupo POC; gS/R - Grupo Obsessões Religiosas e Sexuais; IA - Insula Anterior; LP - Lobo Posterior; NCD - Núcleo Caudado Dorsal; OF- orbitofrontal; OT- Occipito-temporais; PF - Pré-frontal; TDI - Tensor de Difusão; TP - Tálamo Pulvinar.

Avaliação de qualidade dos estudos Incluídos

Tendo em consideração a escala de NOS [22], nenhum dos estudos apresenta pontuação máxima, 1 dos 5 estudos incluídos na revisão apresentam pontuação de 8 em 9 possíveis, enquanto os restantes apresentam uma pontuação de 7 em 9 possíveis. Por esse motivo podemos concluir que os estudos incluídos na revisão são de boa qualidade. O parâmetro onde não obtiveram pontuação máxima foi na seleção dos participantes, em que nenhum artigo cumpre o critério de representatividade da amostragem. Além disso, neste mesmo parâmetro, apenas o artigo de Garibotto et al. (2010) menciona que selecionaram os controlos a partir de indivíduos provenientes da comunidade (**Anexo 1 e 2**).

Seleção de participantes e grupos

Relativamente aos grupos de doentes e grupos de controlo os estudos são bastante díspares entre si.

O estudo Ravindran et al. (2020) seleciona 31 doentes com diagnóstico de POC com idades compreendidas entre 19 e 57 anos, e 17 indivíduos saudáveis que fazem parte do grupo controlo. Dos 31 doentes, 12 são classificados quanto à dimensão de sintomas de POC, como sendo subtipo contaminação-limpeza e 19 dúvida-verificação, totalizando 48 participantes no estudo.

No estudo de Harrison et al. (2013), são selecionados 74 doentes com diagnóstico de POC com idades compreendidas entre 19 e 58 anos, estando classificados segundo: obsessões por contaminação e rituais de limpeza (subtipo contaminação-limpeza); obsessões sobre danos devido a agressão, ferimentos, violência, desastres naturais e/ou compulsões relacionadas (dúvida-verificação); obsessões reativas a questões sexuais, morais e/ou religiosas e compulsões relacionadas; obsessões sobre simetria e ou perceções corretas e compulsões para contar e/ou organizar; obsessões e compulsões relacionadas à acumulação; diversas. Os controlos são pareados tendo em conta a idade (tendo idades compreendidas entre 19 e 61 anos), sexo e nível de escolaridade dos doentes com diagnóstico de POC, por esse motivo, o grupo de controlo apresentou também 74 indivíduos, totalizando 148.

O estudo de Marayama et al. (2013) selecionou no total 41 participantes com idades compreendidas entre 18 e 60 anos. Dos 41 participantes, 22 são doentes com diagnóstico de POC, dos quais 10 pertencem ao subtipo dúvida-verificação e os restantes contaminação-limpeza, e um terceiro grupo controlo com 19 indivíduos saudáveis. Neste estudo, o grupo de doentes com POC não realizava medicação com efeito no Sistema Nervoso Central por mínimo de duas semanas. As dimensões dos sintomas foram determinadas a partir da *check list* de sintomas da escala Y-BOCS (13 categorias de obsessões e compulsões mais comuns).

O estudo de Garibotto et al. (2010) inclui 15 doentes com POC e 16 controlos saudáveis, todos destros e de idades compreendidas entre 21 e os 45 anos. Dos grupos com diagnóstico de POC, 12 são classificados como subtipo dúvida-verificação e 3 como contaminação-limpeza. Neste estudo, não são pareados segundo dados demográficos e clínicos, no entanto, esses dados foram analisados usando teste t e o teste não paramétrico U Mann-Whitney.

No estudo de Mataix-Cols et al. (2004) selecionou no total 31 participantes com idades compreendidas entre 18 e 54 anos. Dos 31 participantes, 17 correspondiam a doentes com diagnóstico de POC. Neste grupo foi garantido que os subtipos contaminação-limpeza, dúvida-verificação e perturbação de acumulação estivessem suficientemente representados. Neste estudo, não são excluídas doenças comorbidas, mas há controlo, como resultado, dos 17 doentes, 6 têm concomitantemente transtorno depressivo major, 3 com fobia social e 2 com fobia específica.

Em suma, as principais diferenças apontadas nos participantes dos diferentes estudos são a dimensão da amostra e os grupos que utilizam para a pesquisa. Em todos os estudos foram excluídas as doenças comorbidas à exceção do estudo de Mataix-Cols et al. (2004).

Escalas de avaliação dos grupos do estudo

Todos os estudos avaliam os sintomas da POC através da escala Y-BOCS. O estudo de Murayama et al. (2013) avaliou ainda através do *Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory* (MOCI). Já o estudo de Harrison et al. (2013) avalia as dimensões de sintomas da POC através *Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (DY-BOCS) [28].

Além da gravidade e dimensões de sintomas os artigos avaliam também sintomas depressivos, e de ansiedade. Para a sintomatologia depressiva Ravindran et al. (2020) e Mataix-Cols et al. (2004) usaram a escala de Beck Depression Inventory (BDI), enquanto no estudo de Harrison et al. (2013) e de Murayama et al. (2013) foi usada a escala *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). Quanto à avaliação dos sintomas de ansiedade Harrison et al. (2013) usaram a escala *Hamilton Anxiety Rating Scale* e o grupo de Mataix-Cols et al. (2004) usou o *State-Trait Anxiety Inventory*.

Adicionalmente, o artigo de Ravindran et al. avalia a qualidade de vida e satisfação através QSPQV e Escala de Hassler and Uplifts, e ainda, avaliam a sensibilidade à aversão através da *Disgust Sensitivity Scale* (DS).

No estudo Garibotto et al. (2010) são realizados testes neuropsicológicos para avaliar capacidade visuoespacial, memória de trabalho, capacidade de funções e tomada de decisão.

O artigo de Murayama et al. (2013) avalia ainda os participantes quanto à lateralidade usando o *Edinburgh Handedness Inventory* e quanto à inteligência utilizando a escala WAIS-R.

Métodos de provocação de sintomas

Nos estudos Ravindran et al. (2020), Murayama et al. (2013) e Mataix-Cols et al. (2004) são utilizados meios de provocação de sintomas.

No estudo Ravindran et al. (2020) são utilizadas 250 imagens para realização da provocação de sintomas que correspondiam aos 2 subtipos de dimensões de sintomas de POC mais comuns, (contaminação-limpeza, dúvida-verificação) e a Perturbação de Acumulação, uma categoria de imagens consideradas repugnantes, e por último, uma categoria de imagens neutras/felizes. As imagens consideradas repugnantes têm como finalidade ser um fator que desencadeava ansiedade e sensação repulsa em todos os grupos. Já as imagens consideradas neutras/felizes tiveram o intuito de servir com controlo. De realçar que estas imagens têm como objetivo avaliar as emoções gerais

dos grupos e não relativas a subtipos de sintomas. A seleção foi realizada a partir de um conjunto padrão do *Internacional Affective Picture System* (IASP) e de um conjunto de imagens obtidas por câmara digital e avaliados por 3 médicos com experiência em POC.

No estudo de Mataix-Cols et al. (2004) também são utilizadas 250 imagens com as mesmas categorias acima apresentadas e as imagens alusivas aos subtipos de POC também foram selecionadas a partir de médicos experientes. Para além destas avaliações nestes estudos, as imagens são avaliadas ainda quanto ao seu grau de complexidade, ansiedade e repulsa, por 9 voluntários saudáveis e não relacionados ao estudo. As imagens classificadas como muito simples ou muito complexas foram excluídas do estudo.

No estudo de Murayama et al. (2013) é realizada provocação de sintomas de forma individualizada. Neste Caso, as principais manifestações e estímulos relativos à POC são descritas por cada doente e a partir deste relato são selecionadas cerca de 20 a 30 palavras relacionadas com os seus sintomas. Já os controlos, 10 selecionam palavras relacionadas com sintomas do subtipo dúvida-verificação e 9 selecionaram palavras relativas aos sintomas do subtipo contaminação-limpeza.

Protocolo de provocação de sintomas

No estudo Ravindran et al. (2020) são disponibilizadas 50 imagens para cada categoria de imagens totalizando 250 imagens. Cada categoria foi dividida em 10 blocos com 5 imagens cada. Cada participante visualizou 25 blocos com igual número de imagens de cada categoria. Cada imagem foi apresentada durante 3 segundos, tendo cada bloco duração de 25 segundos. No final da apresentação de cada bloco os participantes foram avaliados quanto à ansiedade e repulsa utilizando a escala de Likert.

O paradigma do estudo Mataix-Cols et al. (2004) foi bastante semelhante ao Ravindran et al. (2020), mas antes de cada apresentação de cada bloco de imagens, os participantes ouviram um arquivo de voz que os instruiu a imaginarem-se numa situação particular enquanto observavam as imagens que estavam prestes a ver. A ansiedade foi avaliada de 0-8, (0 sem ansiedade 8 com ansiedade extrema).

Relativamente, ao paradigma de provocação de sintomas do estudo de Murayama et al. (2013), os participantes que imaginam as palavras de provocação de sintomas (anteriormente selecionadas) a cada 4 segundos, posteriormente os participantes imaginam vegetais, flores e frutas no mesmo intervalo de tempo. Esta tarefa é repetida 5 vezes. Por fim, os participantes classificam o seu grau de ansiedade entre 0 (não ansioso) e 1 (ansioso) relativos a cada palavra.

Métodos e análise da aquisição de imagens

O único estudo que não utiliza a RMf é Garibotto et al. (2010). Neste estudo utilizam a aquisição volumétrica T1 e exames de imagem do TDI, imagem por RM, usando o scanner *Philips Gyriscan Intera* de 1,5 Tesla e bobina de cabeça SENSE de seis canais. As imagens ponderadas por difusão foram corrigidas para distorções geométricas, o TDI é estimado pixel por pixel e os mapas de TDI são calculados para cada participante usando o *software Brainvisa*. A análise da AD utiliza o *Statistical Parametric Mapping Program 2005 (SPM5)* para analisar diferenças de grupo em AD e realiza a correlação entre valores de AD e pontuações neuropsicológicas (Y-BOCS, *Iowa Gambling Task* e os restantes testes realizados) usando uma regressão linear. Na análise DPF os mapas são comparados estatisticamente usando o teste F, explorando diferenças nas direções entre POC e sujeitos saudáveis. Relativamente ao rastreamento de fibras, são rastreadas fibras do fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) utilizando trajetórias de partículas regularizadas e realizam comparação estatística das métricas de difusão ao longo das fibras rastreadas, com foco nas dimensões de sintomas da POC.

Os outros estudos utilizam RMf embora as características da aquisição sejam diferentes. No estudo de Ravindran et al. (2020) para cada participante, é prescrita uma sequência de pulsos de imagem ponderada em T2 eco-planar. Adicionalmente, são realizados trinta cortes oblíquos axiais do cérebro e adquiridos em cada ponto temporal. Os primeiros 4 pontos temporais de cada execução são descartados para equilíbrio do scanner, totalizando 650 pontos temporais. A ativação funcional é determinada a partir do sinal BOLD usando o *software Statistical Parametric Mapping Program 2012 (SPM12)* de interação psicofisiológica. As imagens são normalizadas para um espaço de referência estereostático comum, e em seguida, suavizadas espacialmente para um *kernel Gaussiano*. Os dados de séries temporais de cada participante são submetidos a modelos estatísticos gerais e examinam a atividade neural durante os períodos de visualização de imagens neutras/felizes e imagens de provocação de sintomas. Cada

tipo de imagem é modelado como uma condição separada, incluindo parâmetros específicos para cada participante. As análises de interação psicofisiológica são realizadas utilizando a escala incluída no pacote de software SPM12, para cada participante.

No estudo de Mataix-Cols et al. (2004) realizam aquisição de imagens ecoplanares gradiente-eco num sistema de RM de 1,5 Tesla, com volumes cerebrais inteiros ponderados em T2 (BOLD) e consistindo em 16 seções orientadas de acordo com o plano bicomissural. O conjunto destas imagens ecoplanares fornece imagens cerebrais de cobertura quase completa. Além disso são co-registados mapas individuais de ativação cerebral numa varredura de imagem ecoplanar de *gradient-recall* de "cabeça inteira" de resolução espacial superior adquirida em todos os participantes.

No estudo de Murayama et al. (2013) a imagem foi adquirida a todos os participantes através do scanner de RM de 1,5 Tesla (*Magnetom Symphony; Siemens*). Em seguida, foi realizada imagem para referência anatômica ponderada em T1 de alta resolução. As imagens funcionais são obtidas recorrendo a sequência eco-planar de gradiente. O programa *Statistical Parametric Mapping Program 2008* (SPM8) foi utilizado para realizar o processamento de imagem e análises estatísticas. Após o realinhamento, as imagens funcionais foram normalizadas espacialmente com o modelo T1 do *Department of Cognitive Neurology, London*, posteriormente são envolvidas no espaço com um kernel gaussiano para suavização. Os efeitos da tarefa de provocação de sintomas são estimados em cada voxel com um modelo linear geral, e os valores do voxel foram normalizados para o *score Z*. Uma imagem de contraste correspondente para cada participante também foi criada para a análise em grupo. Os mapas para cada grupo de estudo (dúvida-verificação, contaminação-limpeza, controlos para dúvida verificação e controlos para contaminação-limpeza) são obtidos após terem sido geradas as imagens dos participantes para cada um dos quatro grupos, e utilizando um teste t de uma amostra para comparar a tarefa e a condição para cada grupo. As coordenadas dos voxels mais significativamente ativos nesses resultados em grupo são usadas para criar mapas de ativação de todas as regiões cerebrais. A comparação entre ativações cerebrais regionais dos grupos dúvida- verificação e contaminação-limpeza é realizada utilizando teste t de duas amostras com um modelo de efeitos aleatórios. A correlação entre as imagens de contraste e os scores totais do Y-BOCS em cada grupo é avaliada utilizando a análise de regressão simples do SPM8.

Por último, no estudo de Harrison et al. (2013) é utilizado o sistema *Signa Excite 1,5* Tesla da *General Electric*, com imagem anatómica T1 ponderada em alta resolução obtida para cada participante. No mapeamento do sistema corticoestriado é utilizado o procedimento validado de mapeamento de conectividade funcional em repouso. Neste procedimento são caracterizadas regiões de interesse localizadas na porção ventral e dorsal do núcleo caudado (NC) e putamen. O foco da aquisição é localizado às regiões ventral e dorsal do NC para análises adicionais, baseado em resultados anteriores e estudos recentes.

Correlatos neurais e associação a escalas

Relativamente às escalas utilizadas no estudo de Ravindran et al. (2013) o estudo mostra que não há diferenças significativas entre os grupos de doentes com POC e os grupos de controlo em termos de idade, sexo e educação. Os doentes apresentam pontuações médias de 24,74 na escala Y-BOCS e uma qualidade de vida significativamente menor em comparação com os controlos. A gravidade dos sintomas da POC foi associada a uma pior qualidade de vida e a sintomas depressivos mais intensos. Não houve diferenças na gravidade dos sintomas entre os subtipos de POC. Além disso, o uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina não afetou os resultados. Os dados comportamentais mostraram que as imagens de provocação de sintomas induzem maior ansiedade e repulsa do que as imagens neutras, especialmente no grupo de doentes com POC. Comparando os subtipos de POC não apresentam diferenças significativas, exceto no caso das imagens relacionadas à contaminação e limpeza, onde o subtipo contaminação-limpeza apresentou maior ansiedade do que o de dúvida-verificação.

No que se refere às escalas utilizadas no estudo de Garibotto et al. (2010), constata-se diferenças significativas entre o grupo de doentes e o grupo controlo indicando, deste modo no grupo de doentes existe défice na tomada de decisão, prejuízo seletivo na habilidade visuoespacial, bem como, nas funções executivas.

No estudo de Mataix-Cols et al. (2004) entre os grupos controlo e o grupo de doentes não há diferenças estatisticamente significativas em nenhuma variável demográfica, apesar disso o grupo de doentes apresentam sintomas obsessivo-compulsivos (PI-R, SI-R) e depressivos (BDI) mais graves. As pontuações no PI-R e SI-R sugerem níveis marginais de sintomas obsessivo-compulsivos no grupo de controlo. Em relação à

ansiedade relativa à realização de imagem RMf os doentes e os controlos apresentam níveis semelhantes de ansiedade no *State-Trait Anxiety Inventory* antes da realização da varredura. Todos os doentes manifestaram mais de um tipo de sintoma. Análises no grupo controlo mostram associações altamente específicas entre pontuações de ansiedade subjetiva e medidas correspondentes nos questionários. Assim, a ansiedade relacionada à contaminação correlaciona-se apenas com a lavagem do PI-R, a ansiedade relacionada à dúvida correlacionou-se apenas com a verificação do PI-R e a ansiedade relacionada à acumulação correlacionou-se apenas com o descarte do SI-R.

Correlatos neurais e associação à classificação de Y-BOCS

No estudo de Harrison et al. (2013) a gravidade geral da doença e as pontuações de Y-BOCS, têm uma correlação significativamente positiva com a força da conectividade entre o NCV e o COF medial e anterolateral. Essa correlação com o COF anterolateral coincide com a região que demonstra conectividade significativamente maior em doentes com POC. A gravidade geral também tem uma correlação inversamente significativa com a força da conectividade entre o NCD e o opérculo frontal esquerdo/córtex frontal inferior e córtex visual primário.

Adicionalmente, no estudo de Murayama et al. (2013), o grupo do subtipo dúvida-verificação demonstra uma correlação positiva entre a região cerebral de ativação sob provocação de sintomas e a pontuação total do Y-BOCS no córtex cingulado anterior (CCA) esquerdo e uma correlação negativa na tonsila cerebelar esquerda. No entanto, o grupo do subtipo contaminação-limpeza apresenta uma correlação positiva no COF bilateral, giro frontal superior direito, giro frontal médio direito, giros temporais médios bilaterais e giro temporal superior direito. Além disso, existe uma correlação negativa no hipocampo esquerdo, tálamo, pulvinar direito e caudado direito.

O estudo de Garibotto et al. (2010) relata uma correlação significativa entre as pontuações mais altas de Y-BOCS e valores mais baixos de AD nos principais tratos de fibras longas (FFOI, radiação ótica e FLS, bilateralmente), apoiando a noção de que a gravidade dos sintomas está correlacionada com as mudanças na TDI.

Correlatos neurais de todos os doentes com POC

No estudo de Ravindran et al. (2020) observa-se que a provocação de sintomas através de imagens está associada a uma ativação generalizada dos córtex visuais, ínsula anterior bilateral, córtex pré-frontal (CPF) dorsomedial e CPF dorsolateral, e atividade reduzida no giro parahipocampal bilateral, giro temporal superior e NC em todos os participantes do estudo. No entanto, o grupo POC apresentou maior reatividade neural no giro do cíngulo posterior (GCP), precuneus e sulco calcarino, uma região que se apresentava desativada no grupo controlo. O pico do voxel GCP dessa contraposição foi posteriormente usado como uma região de interesse para examinar a conectividade cerebral total. As análises de interação psicofisiológica modelaram as mudanças na conectividade do GCP como função da provocação de sintomas. Tendo em consideração todos os participantes do estudo, a provocação de sintomas esteve associada a uma maior conectividade funcional do GCP por todo o lobo occipital, incluindo o córtex visual primário, mas com uma reduzida conectividade funcional com o córtex cingulado, ínsula, lobo temporal superior e tálamo. Em comparação com o grupo controlo, os doentes com POC demonstraram conectividade funcional elevada no GCP, os córtex visuais, cerebelo e ínsula/COF anterior direita.

O estudo de Harrison et al. (2013) demonstra diferenças significativas de conectividade funcional entre os grupos de doentes e controlo no NCD e ventral. Os doentes com POC demonstram conectividade funcional significativamente maior com o COF anterolateral esquerdo, medial frontal dorsal, cíngulo anterior rostral e cúneo, e também demonstraram conectividade significativamente reduzida entre o NCV e o córtex insular bilateral estendendo-se ao córtex temporal superior. No que diz respeito ao NCD, os doentes demonstraram conectividade significativamente reduzida com o CPF dorsolateral esquerdo, frontal médio esquerdo e córtex parietal superior bilateral em comparação com o grupo controlo. Também é observado nas regiões do NCV e NCD um pequeno número de interações significativas.

Adicionalmente, no estudo de Garibotto et al. (2010), quanto à análise de AD, constata-se que existem reduções significativas na AD em todo o grupo de doentes, em comparação com o grupo controlo, nomeadamente, no corpo caloso (esplénio), no feixe cingulado, no FLS, na radiação ótica e no FFOI, bilateralmente. Na DPF, o estudo refere diferenças significativas na distribuição de DPF no grupo de doentes, em comparação com o grupo controlo. O estudo relata ainda diferenças no corpo caloso (genu, corpo e

esplénio) e no FLS, na radiação ótica e no FFOI bilateralmente, regiões que apresentam uma redução significativa da AD. Além disso, a análise de DPF revelou mudanças significativas no fascículo longitudinal inferior e nas projeções de fibras cerebelo-corticais e cortico-cerebelares, bilateralmente. Relativamente ao rastreamento de fibras em sujeitos únicos, a análise de AD média ao longo do trato de fibras em sujeitos únicos apoiou os resultados obtidos com a abordagem *voxel-wise*, confirmando uma redução significativa no grupo de doentes em relação ao grupo controlo, no segmento frontal do FFOI bilateralmente.

No estudo Mataix-Cols et al. (2004), nos grupos controlo e doentes com diagnóstico de POC as regiões ativadas em resposta a todos os tipos de ansiedade, incluíram áreas visuais bilaterais, cerebelo, estriado (NC e putamen), tálamo, córtex motor e pré-motor, áreas límbicas e paralímbicas (GPRV e OF), ínsula, polo temporal, amígdala, giro cingulado ventral/subgenuar e hipocampo), e áreas pré-frontais dorsolaterais (frontal medial e médio, GCA dorsal e giros frontais inferiores).

Correlatos neurais dos subtipos de POC

No estudo de Ravindran et al. (2020) os doentes com subtipo dúvida-verificação demonstraram maior atividade relacionada à provocação no GCP, ligeiramente dorsal e medial à região do GCP implicada na contraposição global dos doentes com POC comparativamente ao grupo controlo. Os doentes com o subtipo contaminação-limpeza demonstraram maior atividade relacionada à provocação na ínsula anterior bilateral e no giro occipital. Relativamente às análises de interação psicofisiológica, os doentes subtipo dúvida-verificação demonstraram uma conectividade mais forte do GCP provocada por emoções com os córtex motores, enquanto os doentes com subtipo contaminação-limpeza demonstraram uma conectividade mais forte do GCP provocada por emoções com a ínsula anterior, cíngulo médio e giros temporais superiores.

Em relação ao estudo de Harrison et al. (2013) apenas foram reportadas alterações nos subtipos “sintomas de agressão” (onde se pode encaixar dúvida-verificação), obsessões sexuais/religiosas e na Perturbação de acumulação. Assim, os doentes com diagnóstico de POC com “sintomas de agressão” apresentam uma conectividade relativamente maior com o córtex fronto-medial ventral e menor conectividade com a amígdala anterior, bilateralmente. O subtipo de contaminação-limpeza e simetria não apresentam correlações significativas.

No estudo de Murayama et al. (2013), o grupo controlo obtém maior ativação no NC esquerdo e no CCA esquerdo na tarefa de “dúvida patológica” do que o grupo do subtipo dúvida-verificação. No entanto, o grupo do subtipo contaminação-limpeza mostra maior ativação no lobo posterior do cerebelo direito, córtex cingulado posterior (CCP) direito, giro frontal medial direito, giro temporal médio esquerdo e giro occipital inferior esquerdo.

No estudo de Mataix-Cols et al. (2004), o grupo de doentes com subtipo contaminação-limpeza demonstra maior ativação do que o grupo controlo principalmente em regiões pré-frontais ventromediais, giro frontal medial esquerdo (área de Brodmann), GCA direito, COF bilateral e GCA subgenual direito (estendendo-se até o CPRFVL e a amígdala). Outras diferenças observadas no estudo são encontradas no giro temporal médio esquerdo, NC direito, giro frontal médio e GCA dorsal esquerdo. Além disso, o grupo controlo demonstra maior ativação do que o grupo contaminação-limpeza no CPFVL esquerdo e occipital esquerdo.

Os doentes com subtipo dúvida-verificação demonstram maior ativação do que o grupo controlo num grande *cluster* bilateral incluindo vários núcleos subtalâmicos e do TC, no putamen/*globus pallidus* direito, tálamo direito, várias regiões corticais dorsais (giro frontal inferior direito, GCA direito, giro frontal médio/superior esquerdo, giro pré-central bilateral), e regiões visuais (precuneus/lóbula parietal superior, giro occipital médio). Há poucas diferenças em regiões límbicas/paralímbicas: hipocampo direito e GCA subgenual bilateral. O grupo controlo demonstra maior ativação do que o grupo dúvida-verificação em regiões visuais bilaterais (giro lingual e fusiforme) e giro frontal inferior/pré-central esquerdo.

Em suma, os resultados revelaram padrões distintos de atividade cerebral durante tarefas específicas entre os subtipos de POC, com diferenças na ativação de regiões como o giro cingulado posterior, insula anterior e cerebelo posterior. Além disso, foram identificadas variações na conectividade neural entre os subtipos e o grupo controlo.

DISCUSSÃO

Nesta revisão estão incluídos 5 artigos publicados entre os anos 2004 e 2020.

O principal objetivo do estudo é rever a literatura quanto aos correlatos neurais nos subtipos mais comuns da POC, nomeadamente nos subtipos contaminação-limpeza e dúvida-verificação. Posto isto, tendo em conta este objetivo, o principal desafio desta revisão está relacionado com a escassa quantidade de estudos neste tema em concreto e ao facto de os estudos apresentarem métodos, protocolos de aquisição de imagem e avaliação dos resultados distintos, o que dificulta na interpretação dos resultados apresentados.

Para além das diferenças na aquisição da imagem, o tamanho da amostra dos estudos existentes não é representativo da população, os grupos não são semelhantes entre si, não se consegue garantir em todos os estudos um grupo de doentes apenas ou maioritariamente com um subtipo de sintomas, seja contaminação-limpeza ou dúvida-verificação. Estes fatores, por si só, podem contribuir para resultados distintos entre os diferentes estudos.

Assim, esta diversidade nos estudos pode ter contribuído para a heterogeneidade dos resultados obtidos.

Relativamente ao subtipo dúvida-verificação, o estudo de Murayama et al. (2013) apresenta uma correlação significativa entre regiões subcorticais cerebrais, nomeadamente, a menor ativação do CCA e do NC durante a provocação de sintomas.

Adicionalmente, no estudo de Mataix-Cols et al. (2004) e no estudo de Ravindran et al. (2020), apesar de também adotarem um protocolo de provocação de sintomas para a aquisição de imagem, o grupo dúvida-verificação apresenta uma menor ativação no GCP (Ravindran et al., 2020), putamen/globos pálido, tálamo e áreas corticais dorsais (Mataix-Cols et al., 2004).

Como o CCA está envolvido em várias funções incluindo motivação, tomada de decisão, aprendizagem, cálculo de custo-benefício, gestão de conflitos e erros [29] e o NC está relacionado à execução, planeamento do movimento, também na aprendizagem, memória, recompensa, motivação, emoção e interação romântica [30], uma disfunção

nestas vias pode ser responsável pela disfunção da dúvida (resultando na obsessão) e consequentemente à verificação indevida (compulsão).

O estudo de Harrison et al. (2013) avaliou a dimensão de sintomas através da escala DY-BOCS [28] e não recorreu à provocação de sintomas, tendo como grupos de estudo subtipos de sintomas agressão e contaminação-limpeza. Neste contexto, o subtipo contaminação-limpeza não tem correlações significativas, enquanto o subtipo agressão apresenta correlação positiva com o córtex frontal medial e negativa com a amígdala anterior. Estes resultados não são congruentes com os apresentados nos outros estudos.

No que diz respeito ao subtipo contaminação-limpeza, tanto o estudo de Murayama et al. (2013) quanto o de Mataix-Cols et al. (2004), identificaram ativação em regiões frontais ou pré-frontais, indicando uma possível associação entre o subtipo contaminação-limpeza e processos cognitivos superiores, como controlo executivo e tomada de decisão [31]. Além disso, verificou-se a ativação do giro occipital em ambos os estudos referidos. Esta ativação pode estar relacionada com o processamento/perceção visual de estímulos relacionados com contaminação ou à resposta emocional a estímulos relacionados com limpeza [32]. Como a ínsula anterior também está ativa no estudo de Ravindran et al. (2020), é possível que a ativação no giro occipital se relacione com a perceção visual de estímulos aversivos, que são processados emocionalmente pela ínsula anterior [33].

Concomitantemente, nos estudos de Murayama et al. (2013) e de Ravindran et al. (2020), há ativação de regiões relacionadas com a emoção e processamento sensorial. No estudo de Murayama et al. (2013) destaca-se a ativação do lobo posterior do cerebelo associado ao início, planeamento e coordenação do movimento [34], enquanto no estudo de Ravindran et al. (2020) se observa a ativação da ínsula anterior, envolvida na perceção e processamento de emoções. Este facto pode sugerir que o subtipo contaminação-limpeza pode estar relacionado com uma sensibilidade aumentada a estímulos emocionais e sensoriais. Para além destes resultados, verificou-se uma maior ativação em áreas como o CCP direito, giro temporal médio esquerdo no estudo de Murayama et al. (2013). Estas regiões estão associadas ao processamento emocional e controlo motor [35,36]. Já no estudo de Mataix-Cols et al. (2004) observou-se ainda uma associação entre o subtipo contaminação-limpeza e a ativação do NC direito,

estando este relacionado processos motores, aprendizagem associativa, processamento de recompensa e regulação da motivação [37].

LIMITAÇÕES

A principal dificuldade em estabelecer um modelo fisiopatológico de correlatos neurais entre os subtipos de POC está relacionada à quantidade de artigos existentes neste tema. Este facto dificultou bastante a colocação de hipóteses para modelos fisiopatológicos. Além disso, as amostras dos estudos não são representativas, os métodos de seleção de participantes, métodos de imagem são bastante distintos entre si.

Importante ressaltar que os doentes e os subtipos de POC foram selecionados de formas distintas, recorrendo a escalas de classificação de sintomas diferentes. Outros fatores importantes a ter em consideração são que alguns artigos utilizam métodos de provocação de sintomas de POC, outros não utilizam. Dos artigos que recorrem a provocação de sintomas, também se encontram diferenças na metodologia, em que alguns utilizam imagens, outros recorrem a estímulos verbais personalizados.

Em suma, todos estes fatores contribuem para uma maior heterogeneidade dos estudos e à falta de concordância nos resultados, tendo sido a análise dos mesmos bastante dificultada.

CONCLUSÃO

A presente revisão revela desafios significativos e uma marcada heterogeneidade de resultados. A escassez de estudos específicos sobre o tema, juntamente com diferenças nos métodos, protocolos de aquisição de imagem e avaliação dos resultados, dificulta a interpretação dos dados. Além disso, as amostras dos estudos não são representativas da população, os grupos de estudo não são uniformes, e a predominância de um subtipo de sintomas não é garantida, o que pode contribuir para discrepâncias nos resultados.

Apesar dessa heterogeneidade, alguns pontos de convergência foram observados entre os estudos. No entanto, os resultados relacionados com a avaliação face aos subtipos de sintomas variaram, com algumas inconsistências em relação às correlações encontradas em diferentes regiões cerebrais. Por exemplo, enquanto alguns estudos identificaram uma associação entre o subtipo dúvida-verificação e certas regiões subcorticais cerebrais, outros não encontraram essas mesmas correlações. Da mesma forma, as correlações observadas no subtipo contaminação-limpeza também apresentaram variações muito significativas entre os estudos.

Além disso, os estudos destacam a importância de regiões cerebrais específicas, como o córtex pré-frontal e o giro occipital, na manifestação dos sintomas da POC, sugerindo uma possível associação com processos cognitivos superiores e respostas emocionais e sensoriais.

Embora alguns estudos tenham apresentado resultados consistentes, outros mostraram discrepâncias significativas, destacando a necessidade de mais pesquisas para compreender completamente os correlatos neurais nos diferentes subtipos da POC. No geral, esta revisão destaca a complexidade da POC, e a importância de abordagens multidisciplinares para elucidar a sua fisiopatologia e desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes.

FINANCIAMENTO

O autor não recebeu apoio financeiro para a pesquisa e autoria.

REFERÊNCIAS

1. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):525–49.
2. American Psychiatric Association. Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais . quinta. 2013.
3. Castro-Rodrigues P, Camacho M, Almeida S, Marinho M, Soares C, Barahona-Corrêa JB, et al. Criterion Validity of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Second Edition for Diagnosis of Obsessive-Compulsive Disorder in Adults. *Front Psychiatry.* 2018 Sep 11;9.
4. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, et al. Obsessive–compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Dec 1;5(1).
5. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Del Casale A. Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol.* 2019 Jul 25;17(8):787–807.
6. Del Casale A, Sorice S, Padovano A, Simmaco M, Ferracuti S, Lamis DA, et al. Psychopharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Curr Neuropharmacol.* 2019 Jul 25;17(8):710–36.
7. Breiter HC, Rauch SL. Functional MRI and the Study of OCD: From Symptom Provocation to Cognitive-Behavioral Probes of Cortico-Striatal Systems and the Amygdala. 1996.
8. Pujol J, Torres L, Deus J, Cardoner N, Pifarré J, Capdevila A, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Frontal Lobe Activation during Word Generation in Obsessive-Compulsive Disorder. 1999.
9. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, et al. Functional Mapping of the Human Visual Cortex by Magnetic Resonance Imaging. *Science (1979).* 1991 Nov;254(5032):716–9.
10. Baxter LR. Neuroimaging Studies of Obsessive Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America [Internet].* 1992;15(4):871–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0193953X18302156>
11. Pinto A, Mancebo MC, Eisen JL, Pagano ME, Rasmussen SA. The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study. *J Clin Psychiatry.* 2006 May 15;67(05):703–11.

12. Kameyama M, Murakami K, Jinzaki M. Comparison of [15O] H₂O positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging in activation studies. *World J Nucl Med*. 2016 Jan 19;15(01):3–6.
13. Ogawa S, Lee T, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990 Apr 18;14(1):68–78.
14. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990 Dec;87(24):9868–72.
15. Bandettini PA. Twenty years of functional MRI: The science and the stories. *Neuroimage*. 2012 Aug;62(2):575–88.
16. Le Bihan D, Mangin J, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2001 Apr 21;13(4):534–46.
17. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*. 2007 Jul;4(3):316–29.
18. Berger A. Positron emission tomography. *BMJ*. 2003 Jun 26;326(7404):1449–1449.
19. Clark JC, Crouzel C, Meyer GJ, Strijckmans K. Current methodology for oxygen-15 production for clinical use. *Int J Rad Appl Instrum A*. 1987 Jan;38(8):597–600.
20. PRISMA [Internet]. [cited 2024 Feb 13]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>)
21. Goodman WK. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Nov 1;46(11):1006.
22. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 2024 Feb 13]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
23. Ravindran A, Richter M, Jain T, Ravindran L, Rector N, Farb N. Functional connectivity in obsessive-compulsive disorder and its subtypes. *Psychol Med*. 2020 May 1;50(7):1173–81.
24. Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, et al. Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Feb 15;73(4):321–8.
25. Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, et al. Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-

- compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jan;40(1):160–6.
26. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct Neural Correlates of Washing, Checking, and Hoarding Symptom Dimensions in Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jun 1;61(6):564.
 27. Garibotto V, Scifo P, Gorini A, Alonso CR, Brambati S, Bellodi L, et al. Disorganization of anatomical connectivity in obsessive compulsive disorder: A multi-parameter diffusion tensor imaging study in a subpopulation of patients. *Neurobiol Dis*. 2010 Feb;37(2):468–76.
 28. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. The Dimensional Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive–compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry*. 2006 May 1;11(5):495–504.
 29. Apps MAJ, Rushworth MFS, Chang SWC. The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron*. 2016 May;90(4):692–707.
 30. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol*. 2008 Nov;86(3):141–55.
 31. Fuster JM. Prefrontal Cortex. In: *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier; 2009. p. 905–8.
 32. Amna Rehman, Yasir Al Khalili. *StatPearls*. 2023. Neuroanatomy, Occipital Lobe.
 33. Namkung H, Kim SH, Sawa A. The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. *Trends Neurosci*. 2017 Apr;40(4):200–7.
 34. Liu WF, Shu YQ, Zhu PW, Li B, Shi WQ, Lin Q, et al. The Cerebellum Posterior Lobe Associates with the Exophthalmos of Primary Hyperthyroidism: A Resting-State fMRI Study. *Int J Endocrinol*. 2019 Nov 28;2019:1–8.
 35. Levine B, Turner GR, Tisserand D, Hevenor SJ, Graham SJ, McIntosh AR. The Functional Neuroanatomy of Episodic and Semantic Autobiographical Remembering: A Prospective Functional MRI Study. *J Cogn Neurosci*. 2004 Nov 1;16(9):1633–46.
 36. Cha J, Jo HJ, Gibson WS, Lee J. Functional organization of the human posterior cingulate cortex, revealed by multiple connectivity-based parcellation methods. *Hum Brain Mapp*. 2017 Jun 15;38(6):2808–18.

37. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Mar 31;18(1):7–21.

ANEXOS

Anexo 1: Escala de avaliação da qualidade de estudos caso-controlo de Newcastle – Ottawa.

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation ★
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases ★
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls ★
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) ★
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for (Select the most important factor.) ★
 - b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) ★

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ★
 - b) structured interview where blind to case/control status ★
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes ★
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups ★
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Anexo 2: Resultado da avaliação da qualidade dos artigos usando a escala NOS.

1º AUTOR/ ANO	SELEÇÃO	COMPARABILIDADE	EXPOSIÇÃO	TOTAL
RAVINDRAN 2020	★☆☆★	★★	★★★	7
HARRISON 2013	★☆☆★	★★	★★★	7
MURAYAMA 2013	★☆☆★	★★	★★★	7
GARIBOTTO 2010	★☆☆★	★★	★★★	8
MATAIX- COLS 2004	★☆☆★	★★	★★★	7
TOTAL	★★★★	★★	★★★	9