

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

BRUNO FERNANDES DE OLIVEIRA SANTOS

**Inteligência artificial e tratografia por deconvolução esférica restrita
no transtorno obsessivo compulsivo tratado por radiocirurgia
Gamma Knife**

**São Paulo
2023**

BRUNO FERNANDES DE OLIVEIRA SANTOS

**Inteligência artificial e tratografia por deconvolução esférica restrita
no transtorno obsessivo compulsivo tratado por radiocirurgia
Gamma Knife**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Antônio Afonso
Ferreira de Salles

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Bruno Fernandes de Oliveira
Inteligência artificial e tratografia por
deconvolução esférica restrita no transtorno
obsessivo compulsivo tratado por radiocirurgia
Gamma Knife / Bruno Fernandes de Oliveira Santos. --
São Paulo, 2023.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Antônio Afonso Ferreira de Salles.

Descritores: 1. Transtorno obsessivo-compulsivo
2. Radiocirurgia 3. Psicocirurgia 4. Inteligência
artificial 5. Imagem de difusão por ressonância
magnética 6. Neurocirurgia

USP/FM/DBD-436/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

**Dedico à minha esposa, pela compreensão nas horas mais escuras,
e ao meu filho, que é a luz da minha vida.**

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todas as pessoas e entidades que contribuíram de maneira significativa para a realização deste trabalho de pesquisa. Sem o apoio, incentivo e colaboração deles, esta jornada acadêmica teria sido muito mais desafiadora.

Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus por Sua orientação, força e graça durante todo este processo. Sua presença me deu a confiança necessária para superar os obstáculos e alcançar este objetivo acadêmico.

À minha esposa, Renata de Faria, agradeço por sua paciência, compreensão e apoio inabalável durante todos os altos e baixos deste percurso. Tenho consciência de que minhas escolhas impõem grandes desafios e acabam exigindo renúncias. Sua presença ao meu lado foi fundamental para manter meu equilíbrio e foco. Suas palavras de encorajamento e apoio emocional foram um alicerce sólido em minha jornada. Ao meu amado filho, Bernardo Fernandes, obrigado por trazer alegria à minha vida e por ser uma fonte constante de inspiração. Seu sorriso e entusiasmo sempre me motivaram a perseverar.

À minha querida irmã, Byanka Fernandes, agradeço por seu apoio incondicional, amor e amizade ao longo dos anos. Sendo meu braço direito e esquerdo, é peça fundamental nas minhas vitórias. Gostaria também de agradecer aos meus pais, Zenilde Fernandes e João dos Santos (*in memoriam*) pelo amor incondicional, apoio emocional e pela crença constante em meu potencial desde minhas primeiras palavras. À minha sogra, Guadalupe de Faria, sempre discreta, mas com contribuição impactante, atuando como peça chave na minha rede de apoio.

Gostaria também de agradecer ao meu estimado aluno e amigo Erom Lucas Alves Freitas pela valiosa assistência no processamento de dados. Um mago da neuroimagem que com sua competência técnica e comprometimento foram fundamentais para o sucesso desta pesquisa. Agradeço igualmente ao amigo Thiago Paranhos por sua contribuição excepcional na elaboração deste trabalho. Suas ideias inovadoras foram verdadeiramente enriquecedoras.

Aos participantes do PROTOC, sem os quais nada seria possível. Pacientes, professores e demais profissionais fazem acontecer um projeto ímpar no mundo, de relevância superior e de contribuição inestimável para ciência e para sociedade. Em

especial gostaria de citar o nome dos Professores Eurípedes Miguel e Paula Arantes pelo auxílio e presteza.

Por último, mas não menos importante, expresso minha profunda gratidão ao meu orientador, Antônio De Salles. Suas orientações, sabedoria, paciência e incentivo constante foram cruciais para minha formação acadêmica e para a conclusão deste doutorado. Sua expertise e mentoria foram um verdadeiro privilégio que terei orgulhos de carregar como uma marca de excelência.

A todos os amigos, familiares e colegas que de alguma forma estiveram presentes durante esta jornada, meu muito obrigado. Este trabalho é fruto de um esforço coletivo e cada um de vocês teve um papel especial na minha jornada acadêmica. Este é um marco importante na minha carreira, e estou profundamente grato por todas as pessoas e entidades que tornaram isso possível.

RESUMO

SANTOS, BFO. Inteligência artificial e tractografia por deconvolução esférica restrita no transtorno obsessivo compulsivo tratado por radiocirurgia Gamma Knife [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Para alguns casos graves e refratários de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) podem ser propostos procedimentos neurocirúrgicos. A capsulotomia ventral anterior por raios gama (CVG) é uma das opções de psicocirurgia para TOC. O objetivo desse trabalho foi avaliar diferenças tractográficas entre pacientes com TOC refratário submetidos a capsulotomia ventral anterior por raios gama (CVG) e controles saudáveis. Trata-se de uma amostra não probabilística por conveniência de pacientes com TOC refratário submetidos a CVG, assim como controles saudáveis aleatoriamente selecionados e pareados por gênero, idade e aparelho/protocolo de aquisição de imagens. Os passos de pré-processamento foram realizados por meio do software MRtrix3 e a tractografia processada por meio de deconvolução esférica restrita (DER) permitindo a segmentação do ramo anterior da cápsula interna (RACI) de acordo com a conectividade com o córtex frontal. Após o pré-processamento, as tractografias foram segmentadas de forma automatizada por meio de uma rede neural convolucional chamada Tractseg em 72 feixes de fibras. Perfis tratométricos dos grupos (controle e TOC) foram construídos para cada feixe. O mesmo processo foi realizado para cada uma das três métricas consideradas (anisotropia fracionada, difusividade média e comprimento de pico). No presente estudo foram incluídos 27 participantes pareados na razão de 1:2, sendo 9 pacientes com TOC (5 com RM 3T) e 18 controles (10 com RM 3T). A idade média dos pacientes com TOC era de 36,9 anos (IC 95% 32.4 – 46.5), sendo que 7 (77,8%) eram do sexo masculino. As áreas de Brodmann 11 e 47 têm distribuição predominantemente ventral, já BA06 e BA08 estão localizadas dorsalmente no RACI. BA09, BA10 e BA46 têm distribuição craniocaudal intermediária, sendo BA46 com distribuição predominantemente lateral. Não houve diferença entre os grupos TOC e controle quanto a distribuição topográfica das fibras no RACI. Todos os participantes tiveram as imagens de difusão processadas por algoritmo DER com posterior segmentação automatizada dos 72 feixes de fibras previstos pelo Tractseg. Foram identificadas diferenças entre os grupos TOC e controle em pelo menos um segmento do perfil tratométrico para todas

as métricas consideradas em tratos difusamente distribuídos em ambos os hemisférios e não restritos à via cortico-estriato-tálamo-cortical. Apesar da aparente similaridade quanto à distribuição topográfica, os pacientes com TOC refratário submetidos a CVG, quando comparados ao grupo controle, apresentaram discrepâncias no que tange ao perfil trotométrico.

Descritores: 1. Transtorno obsessivo-compulsivo; 2. Radiocirurgia; 3. Psicocirurgia; 4. Inteligência Artificial; 5. Imagem de Difusão por Ressonância Magnética; 6. Neurocirurgia

SUMMARY

SANTOS, BFO Artificial intelligence and constrained spherical deconvolution tractography in obsessive-compulsive disorder treated by Gamma Knife Radiosurgery [thesis]. **São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”;** 2023.

In severe and refractory cases of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), neurosurgical procedures may be proposed as a therapeutic option. Ventral Anterior Capsulotomy using Gamma Rays (GVC) is one of the psychosurgery options for OCD. The aim of this study was to evaluate tractographic differences between refractory OCD patients who underwent GVC and healthy controls. This involved a non-probabilistic convenience sample of refractory OCD patients who underwent GVC, as well as randomly selected healthy controls matched for gender, age, and imaging apparatus/protocol. Pre-processing steps were conducted using MRtrix3 software, and tractography was processed using constrained spherical deconvolution (CSD) to enable segmentation of the Anterior Limb of the Internal Capsule (ALIC) based on connectivity with the frontal cortex. After pre-processing, tractographies were automatically segmented using a convolutional neural network called Tractseg into 72 fiber bundles. Tractometric profiles for the control and OCD groups were constructed for each bundle, considering three metrics (fractional anisotropy, mean diffusivity, and peak length). In this study, 27 participants were included in a 1:2 ratio, comprising 9 OCD patients (5 with 3T MRI) and 18 controls (10 with 3T MRI). The mean age of the OCD patients was 36.9 years (95% CI 32.4 – 46.5), with 7 (77.8%) being male. Brodmann areas 11 and 47 have predominantly ventral distribution, whereas BA06 and BA08 are located dorsally in the ALIC. BA09, BA10, and BA46 have an intermediate craniocaudal distribution, with BA46 predominantly lateral. There were no differences between the OCD and control groups regarding the topographical distribution of fibers in the ALIC. All participants had their diffusion images processed using the CSD algorithm, with subsequent automated segmentation of the 72 fiber bundles as predicted by Tractseg. Differences between the OCD and control groups were identified in at least one segment of the tractometric profile for all considered metrics, in tracts diffusely distributed in both hemispheres and not restricted to the cortico-striato-thalamo-cortical pathway. Despite the apparent topographical

distribution similarity, refractory OCD patients who underwent GVC, when compared to the control group, exhibited discrepancies in their tractometric profiles.

Descriptors: 1. Obsessive-Compulsive Disorder; 2. Radiosurgery; 3. Psychosurgery; 4. Artificial Intelligence; 5. Diffusion Magnetic Resonance Imaging; 6. Neurosurgery

SUMÁRIO

1	Introdução	14
2	Revisão de Literatura	16
2.1	Transtorno Obsessivo Compulsivo.....	16
2.2	Mecanismos fisiopatológicos e circuitos neurais no TOC.....	17
2.3	Opções terapêuticas para o TOC	23
2.4	Capsulotomia anterior ventral por raios gama (Gamma Knife).....	24
2.5	Imagem por tensores de difusão (Diffusion Tensor Imaging)	26
2.6	Deconvolução esférica restrita (Constrained Spherical Deconvolution)	28
2.7	Tratografia em TOC.....	30
2.8	Inteligência artificial	33
3	Objetivos	37
3.1	Objetivo primário	37
3.2	Objetivos secundários	37
4	Metodologia.....	38
4.1	Amostra	38
4.1.1	Critérios de Inclusão.....	38
4.1.2	Critérios de exclusão.....	38
4.2	Aquisição de imagens	38
4.3	Tratografia	39
4.3.1	Pré-processamento.....	39
4.3.2	Tratografia por deconvolução esférica restrita	39
4.3.3	Conectividade do ramo anterior da cápsula interna	40
4.3.4	Distribuição topográfica no ramo anterior da cápsula interna	41
4.3.5	Tratometria.....	42
4.4	Capsulotomia ventral anterior por raios gama.....	44
4.5	Aspectos éticos	44
4.6	Riscos e benefícios	45
4.7	Método estatístico	45
5	Resultados	46
5.1	Conectividade do ramo anterior da cápsula interna	46
5.2	Distribuição topográfica das fibras no RACI	49
5.3	Tratometria	53
6	Discussão.....	81
	Referências	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5TT	Imagem de cinco tecidos
BA	Área de Brodmann
CETC	Cortico-estriato-tálamo-cortical
DER	Deconvolução esférica restrita
DSM-IV	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
FA	Anisotropia fracionada média
fDOF	De função de distribuição de orientação de fibras
FRF	Função de resposta à fibra
IA	Inteligência artificial
ISRS	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina
ITD	Imagem por tensores de difusão (ITD),
JHU ICBM-DTI-81	Atlas histológico Juelich
MD	Difusividade média
MNI ICBM-152	Atlas do Instituto neurológico de Montreal
PL	Comprimento médio de pico
ROIs	Regiões de interesse (rois)
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Áreas de Brodmann 06 (vermelho), 08 (verde), 09 (azul), 10 (amarelo), 11 (rosa), 46 (ciano) e 47 (lilás). A. Perspectiva lateral; B. Perspectiva frontal; C. Perspectiva inferior; D. Perspectiva oblíqua.....40
- Figura 2. Mapas de densidade das projeções das áreas de Brodmann no RACI (amarelo representa maior probabilidade de fibras em um dado voxel) e conectividade do RACI por meio de mapa consolidado (“vencedor leva tudo”)47
- Figura 3. Reconstrução tridimensional do RACI segmentado segundo conectividade com áreas de Brodmann em visão frontal (A) e oblíqua (B). B06 (vermelho), BA08 (verde), BA09 (azul), BA10 (amarelo), BA11 (rosa), BA46 (ciano) e BA47 (lilás)48
- Figura 4. Planejamento de CVG associado à representação da conectividade do RACI.....48
- Figura 5. Gráfico de dispersão dos centros de massa dos mapas de densidade de cada área de Brodmann projetado sobre plano coronal do RACI (TOC)50
- Figura 6. Gráfico de dispersão dos centros de massa dos mapas de densidade de cada área de Brodmann projetado sobre plano coronal do RACI (controles)50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Perfil tratométrico da anisotropia fracionada dos feixes de fibras segmentados pelo Tractseg.....	54
Quadro 2. Perfil tratométrico da difusividade média dos feixes de fibras segmentados pelo Tractseg	63
Quadro 3. Perfil tratométrico do comprimento de pico dos feixes de fibras segmentados pelo Tractseg.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Feixes de fibras segmentados automaticamente pela rede neural Tractseg e suas respectivas codificações	42
Tabela 2. Coordenadas estereotáticas no espaço MNI ICBM-152 do centro de massa dos mapas de densidade das projeções das áreas de Brodmann no RACI por grupo (Controle versus TOC)	51
Tabela 3. Coordenadas estereotáticas no espaço MNI ICBM-152 do centro de massa dos mapas de densidade das projeções das áreas de Brodmann no RACI por lateralidade.....	52

1 INTRODUÇÃO

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), caracterizado por pensamentos obsessivos e rituais compulsivos, é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes, afetando 2% da população mundial(VOS; MATHERS, 2000). A grande maioria dos pacientes com TOC são tratados com abordagem farmacológica (envolvendo inibidores de recaptção de serotonina) e terapia comportamental. No entanto, alguns pacientes são refratários à terapia farmacológica ou mesmo pioram(COTTRAUX; BOUVARD; MILLIERY, 2005) a despeito dela. Para alguns casos graves e refratários de TOC, com grande impacto na qualidade de vida, podem ser propostos procedimentos neurocirúrgicos(GREENBERG; RAUCH; HABER, 2010).

Podemos destacar duas modalidades de tratamentos cirúrgicos: Estimulação cerebral profunda (DBS) e procedimentos ablativos(LOPES *et al.*, 2014a). O DBS é um procedimento reversível e ajustável, enquanto os ablativos são permanentes e não ajustáveis. Entre os procedimentos ablativos já descritos para TOC, temos a leucotomia límbica, a tratotomia subcaudada, a cingulotomia e capsulotomia anterior(RÜCK *et al.*, 2008). A capsulotomia ventral anterior por raios gama (CVG) promove uma lesão estereotática no ramo anterior da cápsula interna (RACI) baseada em parametros anatômicos(LIPPITZ *et al.*, 1999). É o procedimento ablativo mais utilizado (PEPPER; HARIZ; ZRINZO, 2015). A radiocirurgia estereotática tem a capacidade de criar uma lesão focal de forma praticamente não invasiva no cérebro. Apesar de a experiência mundial com CVG ser relativamente limitada, já foi utilizada para o tratamento de TOC grave e refratário em dezenas de pacientes ao redor do mundo(PEPPER; HARIZ; ZRINZO, 2015).

Os pacientes com TOC podem ter diferenças estruturais em comparação com outros pacientes sem tal diagnóstico(DE OLIVEIRA SANTOS *et al.*, 2019). As evidências de heterogeneidade de resposta(BARCIA *et al.*, 2019), associadas às potencias idiosincrasias estruturais evidenciadas por métodos de neuroimagem, abrem espaço para investigação de métodos que possibilitem a personalização do tratamento.

Tanto o CVG quanto a estimulação cerebral profunda tentam inibir a atividade patológica no circuito cortico-estriato-tálamo-cortical (CETC), tendo como alvo a porção ventral do RACI, incluindo o estriado ventral e a porção dorsal do núcleo accumbens(FETTES; SCHULZE; DOWNAR, 2017; PETERS; DUNLOP; DOWNAR, 2016; WHITESIDE; PORT; ABRAMOWITZ, 2004). No entanto, a distribuição

topográfica das fibras que se projetam no RACI é variável (NANDA *et al.*, 2017). O uso de imagens de ressonância magnética ponderada em difusão, peculiaridades tratométricas e a reconstrução tratográfica assistida por inteligência artificial poderiam auxiliar no planejamento da CVG, permitindo uma individualização dos tratamentos neurocirúrgicos. Isso poderia gerar melhores resultados com menos eventos adversos, ou seja, um tratamento mais seguro e mais eficaz.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO

O TOC é uma das enfermidades psiquiátricas que compõe um conjunto de condições conhecidas como Transtornos Obsessivo-compulsivos e relacionados. Caracterizamos o TOC pela presença de obsessões e/ou compulsões que consomem muito tempo ou que causam sofrimento clinicamente significativo, prejuízo social, ou mesmo ocupacional (RICHTER; RAMOS, 2018). Para caracterizar o TOC, os sintomas obsessivo-compulsivos não podem ser atribuídos aos efeitos de uma substância ou outra condição médica. Obsessões são pensamentos, imagens, ou ideias repetitivas e persistentes que ocorrem de forma irritante e indesejada, muitas vezes acompanhadas de ansiedade. Já as compulsões são comportamentos repetitivos ou rituais mentais que uma pessoa se sente compelida a realizar em resposta a uma obsessão, comumente seguindo regras ou buscando uma sensação de completude (RICHTER; RAMOS, 2018; STEIN *et al.*, 2019). Os pensamentos obsessivos geralmente causam aumento da ansiedade e do desconforto, o que, por sua vez, leva a pessoa a realizar ações compulsivas (STEIN *et al.*, 2019).

A maioria dos pacientes com TOC tem consciência que seus sintomas são excessivos e a percepção de que ações e pensamentos são irracionais, sem poder impedi-los, fomentam o sentimento de angústia (ROBBINS; VAGHI; BANCA, 2019). Dessa forma, os pacientes tendem também a evitar situações que possam desencadear as obsessões. Podemos descrever alguns perfis comuns de obsessões/compulsões, como preocupações com limpeza acompanhadas de lavagem; preocupações com danos a si mesmo ou aos outros acompanhadas de checagens; pensamentos intrusivos agressivos ou sexuais acompanhados de rituais mentais; preocupações com simetria acompanhadas de organização ou contagem; e obsessões de acumulação ou poupança e compulsões relacionadas (STEIN *et al.*, 2019). A Escala Yale-Brown para Transtorno Obsessivo-Compulsivo (YBOCS) (GOODMAN *et al.*, 1989) foi desenvolvida para quantificar a gravidade dos sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo, não sendo influenciada pelo tipo de obsessões ou compulsões presentes. A escala é uma avaliação clínica com 10 itens. Cada item é pontuado de 0 (sem sintomas) a 4 (sintomas extremos) (faixa total de 0 a 40), com subtotais separados para a gravidade das obsessões e compulsões.

O TOC, na comunidade, é mais comum em mulheres, mas em amostras clínicas não costuma haver predominância expressiva de nenhum dos sexos. É uma enfermidade universalmente distribuída, sendo encontrada em indivíduos de diversas classes socioeconômicas e nos diversos países do mundo. A prevalência ao longo da vida do TOC é estimada em 1% a 3% em adultos e adolescentes (ADAM *et al.*, 2012; RUSCIO *et al.*, 2010). O início dos sintomas do TOC apresenta um padrão bimodal, com maior frequência de aparecimento na infância/adolescência em homens e no início da idade adulta em mulheres (DELL'OSSO *et al.*, 2017). Tem sido observado, em diferentes países, uma distribuição populacional de perfis de sintomas semelhantes, sugerindo certa uniformidade de padrão de acometimento, apesar de possíveis influências sociais e culturais na expressão dos sintomas (STEIN *et al.*, 2019).

No que tange a potenciais fatores de risco, sabemos que há fatores genéticos envolvidos e possivelmente componentes ambientais. Estudos indicam que o TOC é um transtorno, além de muito prevalente, com forte componente familiar, especialmente entre parentes de crianças e adolescentes afetados. A heritabilidade fenotípica do TOC é em torno de 50%, com maior correlação entre gêmeos monozigóticos (idênticos) devido a componentes genéticos aditivos ou ambientais não compartilhados. Meta-análise demonstra que o TOC era 7,2 vezes mais frequente em famílias com TOC em comparação com famílias controle (BLANCO-VIEIRA *et al.*, 2023). Até o momento, nenhum fator de risco ambiental foi convincentemente associado ao TOC. Propõe-se uma rota futura de estudos com pesquisas longitudinais em populações, utilizando desenhos de famílias e gêmeos quase-experimentais para identificar fatores de risco que não apenas estão associados ao transtorno, mas também contribuem para sua causa, seja diretamente ou moderando o efeito dos genes (MATAIX-COLS *et al.*, 2023).

2.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CIRCUITOS NEURAIIS NO TOC

A atual base fisiopatológica do TOC deriva de pesquisas neuropsicológicas, de neuroimagem, e farmacológicas. O modelo mais robusto postula que a disfunção do circuito cortico-estriato-tálamo-cortical (CETC) leva à expressão dos comportamentos do TOC (GRAYBIEL; RAUCH, 2000). Essa disfunção ocorreria por um desequilíbrio entre mecanismos de controle excitatórios e inibitórios neste circuito frontoestriatal.

De acordo com essa hipótese, os sintomas do TOC não são necessariamente causados por uma disfunção ou lesão específica em uma região cerebral, mas sim por desequilíbrios nas interações entre essas diferentes estruturas, incluindo conexões com a amígdala, que está envolvida na modulação afetiva dos comportamentos do TOC (RICHTER; RAMOS, 2018). No entanto, embora tradicionalmente o TOC tenha sido vinculado a circuitos disfuncionais CETC, acredita-se que mudanças em outros circuitos (como o fronto-límbico, fronto-parietal e cerebelar) também têm influência no transtorno (SHEPHARD *et al.*, 2021).

Estudos iniciados no meio do século XX, que mostraram a possibilidade de descondicionar o medo em animais, estimularam investigações clínicas voltadas para terapias comportamentais, incluindo a exposição e prevenção de respostas para o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Foram desenvolvidos então modelos cognitivo-comportamentais do TOC sugerindo que obsessões podem ser conceituadas como estímulos nocivos aos quais os indivíduos não conseguem se habituar, que interpretações negativas de pensamentos obsessivos levam a uma série de comportamentos neutralizadores (ou seja, compulsões), e que existem déficits em mecanismos moduladores (STEIN *et al.*, 2019). Pacientes com TOC apresentariam deficiências neuropsicológicas de diversos domínios cognitivos (memória, atenção, flexibilidade, fluência verbal, planejamento, tomada de decisão), incluindo alterações na função executiva e no processamento de repulsa, extinção do medo, processamento de recompensa e regulação emocional (BENZINA *et al.*, 2016).

Essas disfunções cognitivas e afetivas podem estar relacionadas a disfunções de circuitos neurais. Temos relevante destaque para os circuitos cortico-estriado-tálamo-corticais nos diversos processos sensório-motores, cognitivos, afetivos e motivacionais no TOC (RICHTER; RAMOS, 2018). Em termos gerais, o circuito CETC inclui a porção anterior do giro do cíngulo, córtex orbitofrontal, córtex pré-frontal dorsolateral, *striatum* ventral, tálamo mediodorsal, e amígdala. (BOURNE *et al.*, 2012) Há evidências clínicas, funcionais e microestruturais da participação desses circuitos na patogênese do TOC, fortalecendo a hipótese de alterações estruturais na gênese do TOC (STEIN *et al.*, 2019). Inclusive lesões neurológicas específicas como aquelas associadas a encefalite letárgica e mesmo em situações onde há lesão dos núcleos da base (LAPLANE, 1994) podem levar ao desenvolvimento de quadros semelhantes ao TOC.

Desde o final da década de 80, uma série de estudos suportam a participação do circuito CETC no mecanismo patológico do TOC. Pacientes com TOC foram comparados com indivíduos saudáveis e com pacientes com depressão usando tomografia por emissão de pósitrons, buscando por anormalidades nas taxas metabólicas locais de glicose em diversas estruturas cerebrais(BAXTER *et al.*, 1987). No TOC, as taxas metabólicas estavam significativamente aumentadas no córtex orbitofrontal e nos núcleos caudados, e permaneceu elevada mesmo após tratamento medicamentoso bem-sucedido. Achados semelhantes também foram observados por meio de ressonância magnética (RM) funcional em testes provocativos em que uma ativação significativa foi demonstrada em várias regiões do córtex frontal (orbitofrontal, frontal superior e pré-frontal dorsolateral), além de áreas do córtex temporal e a região anterior do cíngulo direito(ADLER *et al.*, 2000). O giro do cíngulo em sua porção mais anterior desempenha um importante papel na motivação em conjunto com o córtex orbitofrontal poderia exercer uma influência poderosa tanto no valor emocional percebido dos estímulos quanto na seleção de respostas comportamentais baseadas nas expectativas(GRAYBIEL; RAUCH, 2000).

Embora a maioria dos estudos tenha mostrado o envolvimento de circuitos originados no córtex orbitofrontal e na porção anterior do giro do cíngulo, um aumento da atividade em numerosas outras regiões do cérebro têm sido relatadas. Uma metanálise (ROTGE *et al.*, 2008) constatou que circuitos envolvendo o córtex pré-frontal dorsolateral e o precuneus, e o giro temporal superior esquerdo também demonstraram probabilidades significativas de ativação, sugerindo que as vias envolvendo essas estruturas podem estar relacionadas aos esforços dos pacientes para resistir aos processos obsessivos induzidos pela tarefa provocativa.

Outra metanálise mais recente demonstrou que em comparação com indivíduos saudáveis, os pacientes com TOC exibiram um aumento na ativação bilateral da amígdala, putâmen direito, córtex orbitofrontal, cíngulo anterior e córtex pré-frontal ventromedial, além do córtex temporal médio e córtex occipital inferior esquerdo(THORSEN *et al.*, 2018). A hiperativação da amígdala direita foi mais evidente em pacientes não medicados. A intensidade dos sintomas correlacionou-se com um aumento na ativação dos córtex orbitofrontal e do cíngulo anterior, bem como no precuneus. Esse mesmo estudo evidencia que uma maior presença de comorbidades como transtornos de humor e ansiedade associou-se a uma maior ativação na amígdala direita, putâmen e ínsula, além de uma menor ativação na

amígdala esquerda e no córtex pré-frontal ventromedial direito. Em resumo, os pacientes com TOC exibiram um aumento na ativação relacionada ao processamento emocional em regiões límbicas, frontais e temporais.

Estudos que empregaram tarefas afetivas demonstraram hiperativação de áreas associadas à saliência, excitação e respostas habituais (como o córtex cingulado anterior, ínsula, cabeça do núcleo caudado e putâmen), enquanto houve hipoativação de regiões envolvidas no controle cognitivo e comportamental (como o córtex pré-frontal medial e caudado posterior). Já em estudos com tarefas cognitivas não afetivas, foi evidenciada uma ativação exacerbada de regiões ligadas ao processamento autorreferencial (como o precuneus e o cíngulo posterior) e uma ativação diminuída em áreas subcorticais que sustentam a cognição orientada a objetivos e o controle motor (como o pálido, tálamo ventral anterior e caudado posterior)(RASGON *et al.*, 2017). O padrão global aponta para a disfunção cerebral associada ao TOC, caracterizada por um aumento no processamento afetivo e autorreferencial, uma intensificação nas respostas habituais e um enfraquecimento no controle cognitivo.

Um dos primeiros estudos morfométricos automatizados no TOC relatou que indivíduos com TOC exibiram uma diminuição no volume de substância cinzenta no giro frontal medial, no córtex orbitofrontal medial e na região insular esquerda (PUJOL *et al.*, 2004). Relata ainda um aumento relativo no volume de substância cinzenta bilateralmente na porção ventral do putâmen e na porção anterior do cerebelo. A severidade da doença, a natureza dos sintomas e comorbidades não apresentaram influência morfométrica. Em outro estudo, pacientes com transtornos de ansiedade e TOC apresentaram diminuição do volume bilateralmente nos giros frontais dorsomediais/cíngulo anterior. Indivíduos com TOC tiveram aumento bilateralmente (em comparação com controles saudáveis e indivíduos com outros transtornos de ansiedade) nos núcleos lenticulares/caudados(RADUA *et al.*, 2010).

Utilizando uma abordagem diferente (avaliação de espessura cortical), observou-se uma redução significativa na espessura cortical no grupo com TOC em comparação com controles normais nos giros frontal superior e inferior, pré-central, cíngulo posterior, temporal médio, parietal inferior e precuneus (FOUCHE *et al.*, 2017). Apesar de utilizar uma abordagem metodológica diferente, os resultados estão alinhados com os estudos anteriores. São achados que corroboram a existência de alterações estruturais cerebrais associadas ao TOC. Os achados estão em linha com

a teoria do circuito CETC, mas também sugerem que as regiões límbicas, temporais e parietais desempenham um papel na fisiopatologia do distúrbio.

Os trabalhos em busca de características estruturais próprias do TOC não ficam restritos à avaliação morfométrica de substância cinzenta. Há também estudos buscando especificidades do TOC no que tange às fibras brancas, que demonstram alterações variadas nas análises de imagem de RM ponderadas em difusão (CANNISTRARO *et al.*, 2007; GAN *et al.*, 2017; KOCH *et al.*, 2014; LOCHNER *et al.*, 2012; RADUA *et al.*, 2014). Esses achados sugerem que o TOC está associado a anormalidades mais generalizadas na estrutura cerebral do que se pensava anteriormente, o que pode ter implicações para o diagnóstico e tratamento.

Tem sido questionado ainda se a heterogeneidade dos sintomas do TOC pode limitar a aplicabilidade desses modelos fisiopatológicos gerais. Sugere-se que essas diferenças deveriam ser consideradas na interpretação de estudos funcionais. Os perfis clínicos e tipos de obsessão/compulsão têm diferentes respostas ao tratamento, podem diferir em termos genéticos, e estão associados a diferentes padrões de neuroimagem. No entanto, até o momento, relativamente poucos estudos sobre TOC testam essas dimensões isoladamente (RICHTER; RAMOS, 2018). Já foi demonstrado que existe uma correlação entre sintoma provocado e sítios específicos do córtex pré-frontal. Pacientes com obsessões de contaminação ativam principalmente o córtex orbitofrontal medial, enquanto aqueles que apresentam sintomas de verificação ativam o córtex pré-frontal dorsolateral (GILBERT *et al.*, 2006). Uma análise sobre essa perspectiva poderia otimizar a resposta ao tratamento, na medida em que personalizaria o alvo de tratamento com base não somente nas características clínicas, como também de neuroimagem.

Interessante estudo espanhol (BARCIA *et al.*, 2019) explorou justamente esse horizonte no tratamento de pacientes com TOC refratário utilizando a estimulação cerebral profunda. A premissa do estudo era de que a localização ideal para a estimulação cerebral profunda em pacientes com TOC não se limitaria ao núcleo accumbens e ao estriado ventral, mas estaria localizada ao longo do eixo dorsoventral do estriado. A suposição era de que o ponto de estímulo mais eficaz dependeria das dimensões predominantes dos sintomas. Essa hipótese foi investigada por meio de um experimento engenhoso, no qual cada par de eletrodos foi estimulado separadamente, utilizando dados de imagens de RM funcional em conjunto com informações de tratografia probabilística. Constatou-se que a localização ótima do

contato de estímulo em pacientes com TOC não é fixa anatomicamente, mas poderia variar ao longo do estriado. Embora variável, o eletrodo que apresentou as melhores respostas coincidiu com a localização sugerida pela RM funcional associada à tratografia probabilística. Esses resultados corroboram a teoria de modelos de circuitos corticoestriatais subjacentes à fisiopatologia do TOC e a possibilidade de personalização do tratamento do TOC. Ou seja, a neuroimagem seria capaz de melhorar a previsibilidade da terapia cirúrgica do TOC.

Um modelo heurístico foi sugerido integrando informações do perfil clínico de acometimento com o circuito neural presumidamente envolvido com a finalidade de sugerir estratégias de tratamento mais apropriadas (SHEPHARD *et al.*, 2021). Os circuitos CETC foram divididos em cinco vias principais (frontolímbico, sensorio-motor, cognitivo ventral, afetivo ventral, e cognitivo dorsal) relacionadas, respectivamente, com funções de controle medo, de regulação de experiências sensoriais subjetivas e de comportamentos habituais, de inibição de comportamentos inapropriados, de controle de mecanismos de recompensa, e de regulação de função executiva. Haveria, portanto, terapias voltadas a circuitos específicos e aos perfis clínicos correspondentes. Os autores consideraram tratamentos comportamentais, farmacológicos e neuromodulatórios que poderiam intervir nessas disfunções específicas dos circuitos neurais. No entanto, vale ressaltar que dado que os fenótipos do TOC envolvem circuitos interconectados, conjectura-se que um tratamento eficaz do TOC exigirá a consideração de múltiplos circuitos em conformidade com o perfil clínico e consequente associação terapêutica.

Nos circuitos CETC, temos também o envolvimento de diversos sistemas neurotransmissores, incluindo serotonina, dopamina e glutamato. Grande parte da evidência de participação desses neurotransmissores na fisiopatologia do TOC vem da experiência empírica. A resposta seletiva do TOC aos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) levou a uma atenção substancial ao sistema serotoninérgico. Apesar da eficácia seletiva dos ISRS em pacientes com TOC ter impulsionado uma hipótese de serotonina, há surpreendentemente pouca evidência de um déficit subjacente de serotonina que tenha um papel causal primário no TOC. Já a participação do sistema dopaminérgico foi destacada após a resposta dos pacientes à associação de ISRS com antagonistas dos receptores de dopamina D2. (STEIN *et al.*, 2019).

2.3 OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O TOC

O tratamento inicial para o TOC inclui psicoterapia e medicamentos, que são prescritos isoladamente ou associados a critério clínico. No que tange à psicoterapia, pode ser evidenciada a terapia cognitivo-comportamental (TCC), com exposição e prevenção de resposta, que ajuda os pacientes a questionar e reestruturar seus padrões de pensamento e comportamento. Já as drogas mais utilizadas são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou a clomipramina, que podem ser associados a antipsicóticos nos pacientes que não respondem à monoterapia (STEIN *et al.*, 2019).

Classicamente, o paciente com TOC é considerado como respondedor a uma dada terapia se houver uma melhoria maior ou igual a 35% nos escores pós-operatórios do Y-BOCS (VIEIRA *et al.*, 2021). Já a refratariedade é definida por meio dos seguintes critérios (LOPES *et al.*, 2014a):

- Uso de pelo menos 3 inibidores de recaptação de serotonina, e clomipramina, por no mínimo 12 semanas, nas doses máximas ou toleradas pelo paciente;
- Participação em um programa de terapia cognitivo-comportamental (exposição e prevenção de resposta) por no mínimo 20 horas, ou tentativa anterior com pouca aderência devido a sintomas graves de TOC;
- Reduções nos escores YBOCS após tratamento medicamentoso e psicoterapia não superiores a 25%, ou confirmação de ausência de melhora clínica pelos profissionais responsáveis pelo tratamento.
- Uso prévio de pelo menos duas estratégias de associação com antipsicóticos, outro inibidor de recaptação de serotonina, benzodiazepínicos, carbonato de lítio ou bupirona, sem respostas satisfatórias após período adequado de uso.

Para os casos graves e refratários de TOC podem ser indicados procedimentos neurocirúrgicos. Podemos destacar duas modalidades de tratamento: estimulação cerebral profunda e procedimentos ablativos. O implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda é um procedimento reversível e ajustável em que eletrodos são implantados bilateralmente nos hemisférios cerebrais promovendo modulação da atividade cerebral por meio da atividade elétrica. Já os procedimentos ablativos são permanentes e não ajustáveis. Entre os procedimentos ablativos

descritos para o TOC, temos leucotomia límbica, tratotomia subcaudada, cingulotomia e capsulotomia anterior(SANTOS *et al.*, 2019).

2.4 CAPSULOTOMIA ANTERIOR VENTRAL POR RAIOS GAMA (GAMMA KNIFE)

A capsulotomia anterior ventral por raios gama (CVG) promove uma lesão estereotática na porção ventral do RACI baseada em parâmetros anatômicos(LIPPITZ *et al.*, 1999) e é o procedimento ablativo mais utilizado(PEPPER; HARIZ; ZRINZO, 2015). A radiocirurgia estereotática tem a capacidade de criar uma lesão focal de forma virtualmente não invasiva no cérebro. A CVG para o TOC grave e refratário já foi realizada em dezenas de pacientes em todo o mundo(MIGUEL *et al.*, 2019).

Tanto a CVG quanto a estimulação cerebral profunda buscam inibir a atividade patológica nas vias CETC, interferindo sobretudo nas fibras que interagem com a área da cápsula ventral/estriado ventral e núcleo accumbens(WHITESIDE; PORT; ABRAMOWITZ, 2004).

Os resultados da CVG para o TOC já estão descritos na literatura(KONDZIOLKA; FLICKINGER; HUDAK, 2011; LOPES *et al.*, 2014a; RÜCK *et al.*, 2008; SHEEHAN *et al.*, 2013). Ruck *et al.* relataram a CVA em oito pacientes, e a pontuação média no YBOCS foi de 34 antes da radiocirurgia e 18 no seguimento de longo prazo(RÜCK *et al.*, 2008). Kondziolka *et al.* trataram três pacientes e obtiveram resultados funcionais significativos com redução no comportamento obsessivo-compulsivo(KONDZIOLKA; FLICKINGER; HUDAK, 2011). Após o tratamento de cinco pacientes, Sheehan *et al.* descreveram 80% de melhoria clínica significativa(SHEEHAN *et al.*, 2013). Um ensaio clínico randomizado com 16 pacientes com TOC refratário alocou-os em grupos de CVG ativa ou simulação. Após 54 meses de acompanhamento, 62,5% do grupo CVG ativa foram considerados respondedores(LOPES *et al.*, 2014a). Em estudo com grande casuística, fruto de uma experiência de 20 anos, trinta e um dos cinquenta e cinco pacientes (56%) demonstraram ser respondedores (YBOCS igual ou superior a 35%) durante o período de acompanhamento de três anos(RASMUSSEN *et al.*, 2018). Dados de revisão sistemática demonstram que a redução média no escore YBOCS no acompanhamento de 12 meses foi de 55% para capsulotomia nos pacientes submetidos à CVG. No último acompanhamento, a redução média no escore Y-BOCS

foi de 57% e a taxa média de resposta completa à capsulotomia foi de 54% (variação de 37% a 80%, n = 5 estudos, n = 50 participantes)(BROWN *et al.*, 2016).

Apesar de a CVG ser considerada um procedimento eficaz e seguro, eventos adversos já foram relatados por vários autores (GOUVÊA *et al.*, 2010; LOPES *et al.*, 2009; RÜCK *et al.*, 2008). Muitos fatores estão envolvidos nas complicações, como localização do alvo e volume da lesão. Podemos destacar apatia, desinibição, problemas na função executiva, tentativa de suicídio, ganho de peso, incontinência urinária e disfunções sexuais graves. A incidência desses eventos costuma ser baixa.

Estudo observacional com 55 pacientes constatou que os participantes toleraram bem o procedimento sem eventos adversos agudos significativos(RASMUSSEN *et al.*, 2018). Cinco pacientes (9%) desenvolveram edema transitório que exigiu cursos curtos de dexametasona. Três pacientes (5%) desenvolveram cistos no acompanhamento a longo prazo, um dos quais desenvolveu radionecrose resultando em um estado minimamente consciente contínuo(RASMUSSEN *et al.*, 2018). No entanto, quando consideramos dados de uma revisão sistemática, a taxa de efeitos adversos transitórios foi de 56,2% nos estudos com capsulotomia (n = 112 procedimentos), sendo a taxa de efeitos adversos mais relevantes de 21,4%(BROWN *et al.*, 2016). É importante salientar, no entanto, que a maioria esmagadora dos eventos adversos graves ou permanentes incluídos nessa revisão foram atribuídos a três pacientes que receberam 200 Gy em três isocentros (RÜCK *et al.*, 2008), recebendo assim a maior exposição à radiação entre todos os demais participantes. Quando excluímos este estudo dos resultados agregados, há uma redução expressiva da taxa de complicações relevantes no grupo submetido à capsulotomia, chegando a 12,8%(BROWN *et al.*, 2016).

Atualmente os alvos da CVG são baseados predominantemente em fatores puramente anatômicos. No entanto, é possível que as fibras que compõe os circuitos CETC tenham distribuição variável no ramo anterior da cápsula interna (RACI) (DE OLIVEIRA SANTOS *et al.*, 2019). Uma evidencia do impacto dessa variabilidade anatômica são dados demonstrando que apesar de a ocorrência de lesões em qualquer lugar da região alvo da CVG estar associada a uma melhora clínica em pacientes com TOC refratário, as lesões que ocorreram mais posteriormente (mais próximas da comissura anterior) e mais dorsalmente foram associadas à maior redução na pontuação YBOCS(MCLAUGHLIN *et al.*, 2023). Não houve associação entre a redução da pontuação Y-BOCS e o tamanho geral da lesão. O trabalho em

questão, no entanto, não explora se a variabilidade de distribuição das fibras brancas justificaria esse achado.

2.5 IMAGEM POR TENSORES DE DIFUSÃO (DIFFUSION TENSOR IMAGING)

As imagens de RM ponderadas em difusão são capazes de avaliar a microestrutura dos diferentes tecidos na medida em que é capaz de mensurar o deslocamento potencial da molécula de água em um dado meio (HORI; KAMIYA; MURATA, 2021). Os princípios básicos dessa técnica já haviam sido propostos na década de 60 (STEJSKAL; TANNER, 1965), mas só encontraram aplicabilidade clínica nos anos 80 (WESBEY; MOSELEY; EHMAN, 1984).

O princípio físico pode ser matematicamente modelado a partir de algumas equações. Podemos evidenciar a lei de Fick, que considera o deslocamento linear de uma dada partícula em função do tempo, e a equação de Einstein-Smoluchowski, que mostra a relação entre o deslocamento quadrático médio e o coeficiente de difusão (uma constante experimental dependente do solvente, soluto, pressão e temperatura) (HORI; KAMIYA; MURATA, 2021). Dessa forma, uma imagem ponderada em difusão mostra a distância média percorrida por uma molécula de água dentro de um voxel. Essa informação acaba tendo implicações diagnósticas relevantes, na medida que demonstra características teciduais microestruturais.

Uma derivação das da imagem ponderada em difusão permitiu o estudo das fibras brancas *in vivo*, através do modelo de tensores de difusão (CONTURO *et al.*, 1999). A difusão em estruturas biológicas, como os axônios, frequentemente é restringida preferencialmente em algumas direções devido a barreiras, como membranas celulares, o que resulta em uma direção preferencial de difusão (anisotropia). A imagem por tensores de difusão (ITD), desenvolvida na década de 90, tornou possível quantificar o grau de anisotropia além de fornecer informações de orientação das fibras brancas em cada unidade de volume da imagem (*voxel*) (BASSER; MATTIELLO; LEBIHAN, 1994). Nessa técnica, são adquiridos múltiplos volumes, sendo cada um sensível a uma direção de difusão específica. A difusão que ocorre predominantemente em uma direção leva a um sinal atenuado nas imagens. Dessa forma é possível estimar as trajetórias das fibras brancas (DELL'ACQUA; TOURNIER, 2019).

O modelo tensor representa matematicamente o sinal de difusão. Os tensores são representados por elipsoides caracterizados pelos autovalores calculados (autovalores da matriz de difusividade) e pelos autovetores correspondentes (autovetores da matriz de difusividade). No modelo ITF, o maior autovalor indica a direção principal do tensor de difusão, enquanto os outros dois autovetores descrevem o plano ortogonal em relação a essa direção principal (TOURNIER *et al.*, 2019).

Esse modelo tensor 3x3 é uma forma simples e elegante de caracterizar a anatomia das fibras brancas, por meio da estimativa de seis parâmetros apenas (BEAULIEU, 2002). Apesar de sintético, o modelo ITD é razoavelmente limitado, uma vez que parte do pressuposto de que existe apenas uma direção de fibras em cada voxel.

É importante ficar claro que essa simplificação extrema da complexidade da neuroanatomia subjacente apresenta limitações relevantes. Os resultados devem ser sempre avaliados com cautela. Um voxel de 1 mm³ contém uma infinidade de fibras com múltiplas direções, e o conceito de tensor representaria apenas o conjunto predominante de axônios, não sendo capaz de caracterizar a riqueza de informações contidas naquela unidade de volume de fato (ALEXANDER; BARKER; ARRIDGE, 2002). O vetor principal inclusive pode não corresponder à orientação de nenhum dos conjuntos de fibras presentes de fato (ASSAF *et al.*, 2004).

Um terço da substância branca contém mais de uma população de fibras (BEHRENS *et al.*, 2007), e muitos dos principais tratos passam por regiões que contêm múltiplas populações de fibras em algum ponto do seu trajeto, o que faz com que aplicações de tratografia que dependem do modelo ITD produzam resultados questionáveis (PIERPAOLI *et al.*, 2001). Dessa forma, o modelo ITD é especialmente limitado em regiões com abundantes cruzamentos de fibras, ou quando é necessário explorar o trajeto de um dado trato numa região onde há predomínio de um outro (FRANK, 2002). Uma boa exemplificação são as fibras do trato corticoespinal, que embora sejam facilmente caracterizadas no ramo posterior da cápsula interna pelo modelo ITD, são dificilmente isoladas suas projeções laterais que atravessam regiões onde o fascículo longitudinal superior é dominante (MORI; VAN ZIJL, 2002).

Uma vez adquirida e processada a imagem por um modelo ITD, é possível realizar reconstruções tridimensionais dos diversos conjuntos de fibras brancas usando os chamados algoritmos de tratografia ou rastreamento de fibras (MORI; VAN ZIJL, 2002). Tais algoritmos, obedecendo parâmetros predeterminados, são capazes

de presumir o posicionamento de uma dada fibra a partir da informação de unidades de volume adjacentes. Temos dois principais grupos de algoritmos: determinísticos e probabilísticos.

Os algoritmos determinísticos têm como base a identificação de um ponto de partida definido pelo usuário com a propagação da trilha ao longo da direção estimada da fibra. A reconstrução é concluída quando critérios apropriados de encerramento são atendidos (parâmetros predeterminados)(MORI; VAN ZIJL, 2002). Fornecem, portanto, uma única estimativa do trajeto das fibras na substância branca a partir de cada ponto de partida, sem indicar um intervalo de confiança associado a essa estimativa. Os algoritmos probabilísticos, por sua vez, buscam superar essa limitação, apresentando seus resultados na forma de uma distribuição de probabilidade, em vez de uma única estimativa de "melhor ajuste" (BEHRENS *et al.*, 2007; TOURNIER *et al.*, 2008). Dessa forma não são necessariamente mais precisos do que seus equivalentes determinísticos. Representam uma outra perspectiva de representação dos dados provenientes do modelo ITD.

2.6 DECONVOLUÇÃO ESFÉRICA RESTRITA (CONSTRAINED SPHERICAL DECONVOLUTION)

A convolução esférica é uma operação matemática utilizada principalmente em aplicações que envolvem dados em uma superfície esférica ou em coordenadas esféricas. Essa operação é uma extensão da convolução convencional, que é amplamente usada em processamento de sinais. Na convolução esférica, duas funções são combinadas para produzir uma terceira, que descreve como as duas funções originais interagem e como o sinal é influenciado. A convolução esférica envolve, portanto, a integração de uma função envolvendo coordenadas esféricas com uma outra que representa um kernel. Já deconvolução esférica se trata do processo inverso, que visa recuperar uma função ou distribuição subjacente a partir de um sinal observado que, por sua vez, é uma convolução dessa função com outra previamente conhecida (kernel da convolução esférica)(HEALY; HENDRIKS; KIM, 1998). Enquanto a convolução esférica descreve como duas funções interagem para produzir um sinal observado, a deconvolução esférica tenta estimar uma das funções originais a partir do sinal observado e do kernel de convolução.

A função de resposta à fibra (FRF) é uma função matemática que descreve a relação entre a direção da fibra e o valor b , que é uma medida da intensidade da ponderação da difusão. Não é algo anatomicamente definido, mas calculado, e constitui um modelo teórico que descreve o sinal de difusão de uma fibra idealizada e representa a microestrutura subjacente do tecido (TOURNIER *et al.*, 2004). Para calcular a FRF, geralmente são utilizadas áreas do cérebro com populações de fibras densas e com direção concordante. Já o sinal de difusão adquirido é a mensuração real a partir de uma varredura de RM, e representa o movimento browniano das moléculas de água nos tecidos. O sinal de difusão em cada voxel é diretamente influenciado pela composição de fibras daquela região, na medida em que o sinal é gerado por moléculas de água se movimentando ao longo dos axônios. Para realização da tratografia precisaremos de dados acerca da orientação das fibras em cada voxel, que seria dado pela função de distribuição de orientação de fibras (fDOF)(TOURNIER; CALAMANTE; CONNELLY, 2007). Essa distribuição é graficamente representada por uma série de elipsoides. Cada par de elipsoides representa uma população de fibras nervosas com orientações similares. Dessa forma é possível a representação de uma distribuição mais complexa de orientações de fibras nervosas (TOURNIER *et al.*, 2008). Isso é importante porque a arquitetura das fibras nervosas pode ser altamente complexa e variada, e o modelo ITD pode ser insuficiente para capturar essa complexidade.

Da perspectiva matemática, trata-se de um problema de deconvolução baseado na premissa de que o sinal de difusão adquirido em cada voxel pode ser modelado como uma convolução esférica entre a fDOF e a FRF (SMITH *et al.*, 2012). O objetivo dos métodos de deconvolução esférica é estimar a fDOF a partir do sinal adquirido e da FRF. Ou seja, a deconvolução esférica é aplicada para calcular a fDOF de cada voxel, que representa justamente a distribuição de orientação das fibras nervosas nas diferentes direções em cada unidade de volume (TOURNIER; CALAMANTE; CONNELLY, 2012). Essa abordagem garante uma melhor precisão e robustez na análise dos dados, em comparação com modelos ITD. No ITD, cada voxel contém um tensor de difusão, que descreve, em última instância, a direção preferencial, que é a resultante do conjunto de fibras que compõe aquela unidade de volume. Nos métodos por deconvolução esférica, cada voxel contém a fDOF, que descreve a probabilidade de encontrar uma fibra nervosa em diferentes direções (TOURNIER; CALAMANTE; CONNELLY, 2013). Em outras palavras, enquanto a ITD

fornece informações sobre a anisotropia média no voxel, os métodos por convolução esférica, por meio das fDOF, fornecem informações sobre a organização de fibras nervosas em múltiplas direções.

O processo de deconvolução esférica envolve representar a fDOF em uma base de harmônicos esféricos, que pode assumir tanto uma solução positiva quanto negativa. No entanto, uma solução negativa para a fDOF é fisicamente impossível e é puramente resultado de contaminação por ruído, uma vez que não existe orientação negativa para a substância branca (TOURNIER; CALAMANTE; CONNELLY, 2007). A deconvolução esférica restrita (DER) é um modelo variante que penaliza amplitudes negativas por meio de um ajuste de mínimos quadrados dos coeficientes da fDOF. Esse ajuste não garante uma solução não negativa, mas a favorece. Por esse motivo que a DER é denominada "restrita" (TOURNIER; CALAMANTE; CONNELLY, 2007). Esse artifício aumenta significativamente a eficiência do método e possibilita realizar a operação de deconvolução esférica com sensibilidade ao ruído drasticamente reduzida (TOURNIER *et al.*, 2008). Assim é possível haver distinção de fibras separadas mesmo por pequenos ângulos (DELL'ACQUA; TOURNIER, 2019).

Uma outra forma de avaliação de um dado feixe de fibras é através do perfil tratométrico. Cada feixe de fibras de uma tratografia pode ser segmentado em n partes iguais. Se é mensurada uma dada métrica de cada uma das partes e gerado um gráfico em que cada segmento é colocado na abscissa e a medida da métrica em questão, na ordenada, é definida uma tratometria. O perfil tratométrico de um certo feixe de fibras tende a ser constante entre sujeitos (YEATMAN *et al.*, 2012), e, portanto, podemos identificar diferenças tratométricas potencialmente atribuíveis à enfermidade estudada.

2.7 TRATOGRRAFIA EM TOC

A maioria dos estudos de fibras brancas em pacientes com TOC se utilizam do modelo de tensores de difusão. Não existem até o presente momento investigações da substancia branca desses pacientes por meio de alternativas mais robustas de análise de imagens ponderadas em difusão como modelos de deconvolução esférica. Por questões fisiopatológicas, boa parcela dos estudos está focada nas vias CETC, identificando alterações de fibras que as compõe. Já foi demonstrado inclusive que a

anisotropia fracionada do córtex pré-frontal dorsolateral é menor em pacientes com TOC em comparação com controles saudáveis, não sendo observadas diferenças na contagem de feixes de fibras (ZHANG *et al.*, 2021). Apesar da importância das vias CETC no TOC, esses pacientes demonstraram ter anormalidades generalizadas na substância branca, como aumento de volume e diminuição da anisotropia fracionada em estruturas da linha média, incluindo a parte anterior do corpo do corpo caloso e o cíngulo (RADUA *et al.*, 2014). Esse achado também foi observado quando a análise foi limitada a participantes adultos, e especialmente pronunciado em amostras com uma proporção maior de pacientes medicados. O que sugere que essas mudanças possam ser, pelo menos em parte, atribuíveis aos efeitos das medicações.

Os estudos com ITD em pacientes com TOC apresentam resultados muito variados, porém apontam para anormalidades estruturais, especialmente na anisotropia fracionada de feixes envolvendo o giro do cíngulo, o corpo caloso e o RACI (GAN *et al.*, 2017; KOCH *et al.*, 2014; RADUA *et al.*, 2014; SZESZKO *et al.*, 2005). Estudo prévio comparou 83 pacientes com TOC com 52 indivíduos controle (MAZIERO *et al.*, 2021). Foram extraídos mapas de anisotropia fracionada sendo realizadas análises de estatísticas espaciais baseadas em tratos e comparação voxel a voxel. Pacientes com TOC apresentaram anormalidades generalizadas na anisotropia fracionada, e nas medidas de difusão de água livre, sugerindo anormalidades microestruturais celulares e extracelulares além dos circuitos CETC.

Estudos utilizando traçadores em primatas e ITD em humanos demonstram que diferentes regiões do RACI carregam fibras de diferentes regiões frontais, com uma organização topográfica bem definida (SAFADI *et al.*, 2018), achado consistente com aqueles encontrados também em roedores (COIZET *et al.*, 2017). As fibras têm uma distribuição de certa forma padronizada à medida que viajam em direção ao tálamo e ao tronco cerebral. Axônios de regiões corticais ventrais (córtex pré-frontal ventromedial e córtex orbitofrontal) ocupam a porção mais ventral da cápsula interna. Em contraste, axônios de regiões corticais dorsais e laterais (córtex pré-frontal ventrolateral, córtex pré-frontal dorsolateral, córtex cingulado anterior dorsal e córtex pré-frontal dorsomedial) entram na cápsula interna em posição dorsal e lateral e se deslocam ventralmente. Importante destacar que, apesar do trajeto não linear, os feixes de fibras não alteram suas posições relativas a outros feixes, mantendo sua organização dorsoventral (BALDERMANN *et al.*, 2021; NANDA *et al.*, 2017; SAFADI *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2021). As fibras do córtex pré-frontal ventrolateral estão

localizadas dorsalmente às fibras do córtex orbitofrontal, mas se concentram lateral e ventralmente dentro do ramo anterior da cápsula interna, com as fibras do córtex pré-frontal dorsolateral situadas dorsalmente. Axônios do córtex cingulado anterior dorsal e do córtex pré-frontal dorsomedial ocupam o aspecto medial da cápsula interna, mas apresentam certo grau de sobreposição às fibras do córtex pré-frontal ventrolateral e do córtex pré-frontal dorsolateral (NANDA *et al.*, 2017; SAFADI *et al.*, 2018). Importante ressaltar que essas posições refletem uma tendência topográfica e não uma localização precisa. Ou seja, as fibras das regiões mais dorsais têm trajeto mais dorsalmente dentro da cápsula interna, as fibras das regiões mais mediais viajam mais medialmente, e as fibras das áreas dorsoanteriores viajam ventralmente em relação às das regiões mais caudais (BALDERMANN *et al.*, 2021; SAFADI *et al.*, 2018). Padrão de distribuição semelhante foi encontrado em outro trabalho também utilizando ITD, mas com algoritmo probabilístico (NANDA *et al.*, 2017).

Os softwares disponíveis na prática clínica dispõem de ferramentas de tratografia que utilizam modelos ITD e algoritmos determinísticos (GOMES *et al.*, 2016). Esses softwares têm a grande vantagem de apresentarem menor demanda computacional, no entanto têm como desvantagem uma reprodutibilidade limitada (HAUPTMAN *et al.*, 2008; LEMAIRE *et al.*, 2011; SEDRAK *et al.*, 2010). Estudo prévio utilizando um software clínico de planejamento cirúrgico demonstrou, além das questões de padronização topográfica, uma interseção variável entre as fibras do córtex orbitofrontal lateral e do medial, o que destaca a possibilidade de aprimorar os procedimentos cirúrgicos mesmo com uso de softwares de uso clínico (DE OLIVEIRA SANTOS *et al.*, 2019).

Outro estudo usando ITD com algoritmo determinístico demonstra uma organização topográfica consistente e estatisticamente significativa. Essa organização de agrupamento tem implicações terapêuticas. Por exemplo, um dado alvo poderia influenciar simultaneamente áreas pré-frontais dorsolaterais e ventrolaterais. Uma extensão mais ventral poderia envolver também as fibras do córtex orbitofrontal (ZHANG *et al.*, 2021). Ainda nesse contexto de potenciais implicações da ITD na presunção de resposta ao tratamento cirúrgico, poderíamos inferir que uma lesão ablativa única direcionada à parte central do RACI é menos eficaz do que uma expansão adicional da lesão usando técnicas de "dupla lesão" ou "tripla lesão" que incluam a porção mais ventral do RACI (MIGUEL *et al.*, 2019).

Estudos de ITD têm apresentado efeito preditivo de resultados clínicos pós-operatórios. Pacientes com TOC que têm um maior número de feixes de fibras provenientes do córtex pré-frontal dorsolateral e do córtex cingulado anterior dorsal apresentam melhores resultados dos sintomas obsessivo-compulsivos após a capsulotomia (ZHANG *et al.*, 2021). Esses achados estão em consonância com observações de estudos de estimulação cerebral profunda, que sugerem melhor resultado com a estimulação de contatos mais apicais e dorsais com o objetivo de modular a radiação frontotalâmica (BALDERMANN *et al.*, 2019).

2.8 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A principal limitação da mente humana na aquisição de grandes volumes de dados é a variável temporal. Por mais que a capacidade humana de aprendizado seja potencialmente ilimitada, o processo de aprendizado requer um tempo mínimo necessário para haver a integração do conhecimento e da experiência. Isso geralmente consome anos. Os avanços tecnológicos (aumento do poder computacional e processamento de enormes bancos de dados) são as bases da inteligência artificial (IA) que permitem encurtar em ordens de grandeza o tempo necessário para o "aprendizado" de uma tarefa quando comparada à experiência humana (MINTZ; BRODIE, 2019). Um radiologista, por exemplo, examinará aproximadamente 225.000 exames de imagem ao longo de décadas, enquanto a IA pode alcançar milhões de exames, melhorando ainda mais sua precisão, em dias (YOKOTA *et al.*, 2017).

O termo "inteligência artificial" embora amplamente conhecido na comunidade não tem uma definição precisa. Em termos gerais poderíamos definir como a capacidade de uma máquina imitar o comportamento inteligente humano em uma determinada tarefa (MINTZ; BRODIE, 2019). Há ainda alguns termos frequentemente citados na área cujas definições são relevantes:

1. Processamento de imagem - um processo matemático que aprimora uma imagem. O sistema recebe um arquivo e entrega uma imagem melhor definida para um propósito específico.

2. Visão computacional - se refere ao processamento de imagem para fins de interpretação da mesma.

3. Aprendizado de máquina - é o processo no qual algoritmos simples ou complexos podem aprender e fazer previsões com base em dados previamente fornecidos. O aprendizado de máquina (*machine learning*) geralmente requer que as características dos dados sejam apresentadas já processadas ou extraídas (dados numéricos). Não envolvendo, assim, uma interpretação preliminar profunda de características brutas, mas sim o aprendizado de padrões estatísticos com um objetivo preditivo. Dessa forma, uma quantidade relativamente menor de dados pode ser suficiente (YU; BEAM; KOHANE, 2018).

4. Aprendizado profundo - É uma subcategoria do aprendizado de máquina que se concentra em redes neurais artificiais profundas com arquitetura semelhante à do processamento do cérebro humano. Essas redes consistem em múltiplas camadas ocultas (unidades de processamento) capazes de aprender automaticamente características relevantes dos dados, sem a necessidade de extração manual. Cada camada tem um dado de entrada e produz um dado de saída, que, por sua vez é a entrada da camada seguinte. Após múltiplos e sucessivos processamentos pelas diversas camadas ocultas (por isso o termo "profundo"), a rede neural entrega o resultado para o qual ela foi criada. O aprendizado profundo (*deep learning*) geralmente requer grandes volumes de dados para que o treinamento da rede neural seja eficaz (LECUN, Y., BENGIO, Y., HINTON, 2015).

5. Rede neural artificial - Trata-se de um modelo matemático baseado em ferramentas estatísticas não lineares em um processo que imita o funcionamento do cérebro humano. Ela é composta por unidades de processamento chamadas neurônios artificiais, organizados em camadas interconectadas. Cada neurônio recebe um conjunto de entradas, realiza um cálculo ponderado e aplica uma função de ativação para produzir uma saída. Basicamente, a entrada é inserida em um conjunto de algoritmos e sua saída é reinserida em um conjunto diferente de algoritmos. Esse processo é repetido sucessivas vezes, até se chegar à saída final (RAMESH *et al.*, 2004).

6. Rede neural convolucional - é um tipo específico de rede neural artificial projetada para tarefas de processamento de imagens. Geralmente são baseadas em algoritmos de aprendizado profundo com diversas camadas ocultas. São altamente eficazes na extração de características e na identificação de padrões em imagens. Nessas redes, as camadas aplicam operações de convolução para detectar características locais em pequenas regiões da imagem. Isso permite que a rede

aprenda padrões como bordas, texturas e formas. Devido a essas características, são amplamente utilizadas em tarefas de visão computacional, como classificação de imagens, detecção de objetos, e segmentação de imagens (YU; BEAM; KOHANE, 2018).

O campo da medicina no qual a IA tem maiores avanços é a radiologia. Isso se deve a dois principais fatores: o objeto de estudo da radiologia já é conjunto de dados nativamente digitalizados que podem ser diretamente analisados sem necessidade de etapas ou dispositivos intermediários; e o progresso das redes neurais convolucionais, que nos últimos anos levou para outro patamar a capacidade de processamento e reconhecimento de imagens (MINTZ; BRODIE, 2019). As aplicações são muito diversificadas, possibilitando desde o aprimoramento de imagens (LI *et al.*, 2014), até o desenvolvimento de algoritmos que possibilitam diagnósticos mais rápidos (TEARE *et al.*, 2017), ou mesmo alertando para situações de emergência (RODRIGUES *et al.*, 2019). Uma outra tarefa na qual a IA tem tido uma excelente performance é na segmentação automática de estruturas. Um processo frequentemente laborioso, mas útil em diversas áreas, como em tratamentos radioterápicos, planejamentos neurocirúrgicos, ou mesmo no controle evolutivo das patologias. Um modelo de aprendizado profundo aplicado a ressonâncias magnéticas para segmentação de meningiomas foi comparado com a segmentação manual (LAUKAMP *et al.*, 2019). A detecção e segmentação automatizadas dos meningiomas foram precisas e confiáveis.

O uso da IA também já foi aplicado em modelos ITD com o intuito de melhorar a eficiência da aquisição das imagens ponderadas em difusão. A presença de ruído térmico e artefatos induzidos pelo movimento do sujeito torna imperiosa a necessidade de mais dados para permitir um ajuste mais robusto do modelo de tensor com maior precisão na estimativa das métricas de ITD. Como resultando, temos longos tempos de aquisição, que representam um desafio na prática clínica e em estudos de pesquisa em larga escala. Apesar de haver apenas seis elementos únicos desconhecidos no modelo ITD, foi demonstrado que são necessárias pelo menos a aquisição de 30 direções uniformemente distribuídas para uma imagem adequada (JONES; KNÖSCHE; TURNER, 2013). Um modelo denominado "DeepDTI" minimizava a necessidade do modelo ITD para apenas seis imagens ponderadas por difusão (TIAN *et al.*, 2020). O "DeepDTI" utiliza uma rede neural convolucional tridimensional de 10 camadas para otimizar as imagens adquiridas a ponto de serem

suficientes a aquisição de apenas seis direções para gerar uma ITD. O modelo foi exaustivamente testado e demonstrava métricas de ITD robustas, comparáveis às obtidas com uma quantidade maior de direções de aquisição.

Ainda no contexto de ferramentas IA para tratografia, há uma rede neural desenvolvida com o intuito de segmentação automática de tratografias processadas por algoritmos DER. O TractSeg é uma abordagem inovadora fundamentada em redes neurais convolucionais que realiza a segmentação baseada diretamente na fDOF, dispensando a necessidade de utilizar tratografia preliminar, registro de imagem ou segmentação. Foi demonstrado que essa abordagem é significativamente mais rápida do que os demais métodos disponíveis, ao mesmo tempo que oferece uma precisão sem precedentes (WASSERTHAL; NEHER; MAIER-HEIN, 2018). Essa avaliação foi conduzida com uma amostra de 105 participantes do Projeto de Conectoma Humano.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar diferenças tratográficas entre pacientes com TOC refratário e controles sadios.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar características tratométricas entre pacientes com TOC refratário e controles sadios
- Avaliar a conectividade do RACI
- Avaliar diferenças de distribuição espacial dos principais feixes de fibras do RACI entre pacientes com TOC refratário e controles sadios

4 METODOLOGIA

4.1 AMOSTRA

Trata-se de uma amostra não probabilística por conveniência de pacientes com TOC refratário submetidos a CVG, assim como controles saudáveis aleatoriamente selecionados e pareados por aparelho/protocolo de aquisição de imagens. Considerando um erro alfa de 0,05 e um poder de 80%, para um efeito de 1,5 seriam necessários ao menos 18 indivíduos, sendo 9 com TOC. No presente estudo foram incluídos 27 participantes pareados na razão de 1:2, sendo 9 pacientes com TOC (5 com RM 3T) e 18 controles (10 com RM 3T). A idade média dos pacientes com TOC e controles era de, respectivamente, $36,9 \pm 12,7$ e $39,5 \pm 10,4$ ($p=0,613$), sendo que 7 (77,8%) e 13 (72,2%) ($p=0,758$) eram do sexo masculino.

4.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Maior de 18 anos;
- Diagnóstico de TOC (DSM-IV);
- Antecedente de CVG.

4.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Diagnóstico de doença neurológica concomitante;
- Presença de lesões expansivas à RM;
- Indisponibilidade de imagem de RM poderada em difusão anterior à CVG.

4.2 AQUISIÇÃO DE IMAGENS

As imagens de RM foram obtidas antes dos procedimentos, sem o arco estereotático, para evitar artefatos e foram adquiridas em dois aparelhos distintos. Um equipamento 1.5 Tesla com uma bobina de oito canais havendo as seguintes especificações técnicas: gradiente de 40 mT/m, matriz de 256 x 256 pixels, e FOV de 256 x 256 mm. A sequência T1 com gadolínio adquirida volumetricamente em cortes

sagittais de 1 mm com TR de 2000 ms e TE de 3,42 ms. Sendo as imagens ponderadas em difusão adquiridas utilizando imagem eco-planar, *spin-eco* com TR = 11.500ms, TE = 88,6-209ms (otimizado), matriz de aquisição = 254x254 mm e FOV = 250 mm. Foram aplicada 33 direções com valor b de 750 s/mm². O segundo aparelho foi um Achieva Philips Medical Systems de 3 Tesla com os seguintes parâmetros de difusão: tempo de repetição (TR) = 10200 ms, tempo de eco (TE) = 103 ms, um ângulo de inclinação de 90°, um campo de visão de 256 X 256 X 140 mm, um tamanho de matriz de 128 X 128, 70 cortes, espessura de corte de 2,0 mm, 64 direções de gradiente com valor b de 1000 s/mm².

4.3 TRATOGRRAFIA

4.3.1 PRÉ-PROCESSAMENTO

Os passos de pré-processamento foram realizados por meio do software *MRtrix3* (TOURNIER *et al.*, 2019). Os arquivos DICOM são convertidos para o formato NIFTI e em seguida ao formato *Mrtrix*. Na sequência, o ruído de sinal é reduzido com a ferramenta *dwi_denoise* para em seguida serem removidos os artefatos anelares de Gibbs com a função *mrdegibbs*. Por meio do método *dwifslpreproc* submetemos todas as imagens de difusão à correção de artefatos de movimento e de distorções por corrente de Foucault (ANDERSSON; SKARE; ASHBURNER, 2003; SMITH *et al.*, 2004), habilitando as imagens clínicas ao processamento tratográfico.

4.3.2 TRATOGRRAFIA POR DECONVOLUÇÃO ESFÉRICA RESTRITA

Já com imagens aptas, a ferramenta *dwi2response* foi utilizada para estimar a função resposta à fibra por meio de um modelo matemático DER (JEURISSEN *et al.*, 2014; TOURNIER; CALAMANTE; CONNELLY, 2007). É considerada uma única fibra por voxel processada pelo algoritmo Tournier (TOURNIER *et al.*, 2004). Em sequência, a fDOF de cada voxel foi estimada com a ferramenta *dwi2fod*, permitindo robustez no posterior rastreamento de fibras. Adicionalmente, utilizamos a ferramenta *5ttgen* para gerar uma imagem de cinco tecidos (5TT) com uso do algoritmo *fsf*. Essa nova imagem é baseada na aquisição estrutural ponderada em T1 para determinar cada tipo de

tecido. Dessa forma, é possível utilizar o algoritmo *Anatomically-Constrained Tractography* (ACT) (SMITH *et al.*, 2012) como um passo para incrementar o resultado final da segmentação dos feixes de fibras com a exclusão daquelas fibras que não são anatomicamente plausíveis.

4.3.3 CONECTIVIDADE DO RAMO ANTERIOR DA CÁPSULA INTERNA

A conectividade do RACI com as áreas corticais do lobo frontal foi avaliada com a ferramenta *tckgen* do pacote *MRtrix3* por meio da seleção de regiões de interesse (ROIs) determinadas automaticamente por atlas. O RACI foi delimitado a partir do atlas histológico Juelich (JHU ICBM-DTI-81) (HUA *et al.*, 2008), sendo definido como região semente, local em que o rastreamento das fibras se inicia. As áreas de Brodmann (BA) 06, 08, 09, 10, 11, 46 e 47 (Figura 1) foram determinadas pelo atlas Talairach (LANCASTER *et al.*, 2007) e definidas como alvos. Adicionalmente, o corpo caloso, também obtido pelo atlas JHU ICBM-DTI-81, foi determinado como região de exclusão. Dessa forma, aqueles feixes de fibras que atravessam para o hemisfério contralateral foram eliminados.

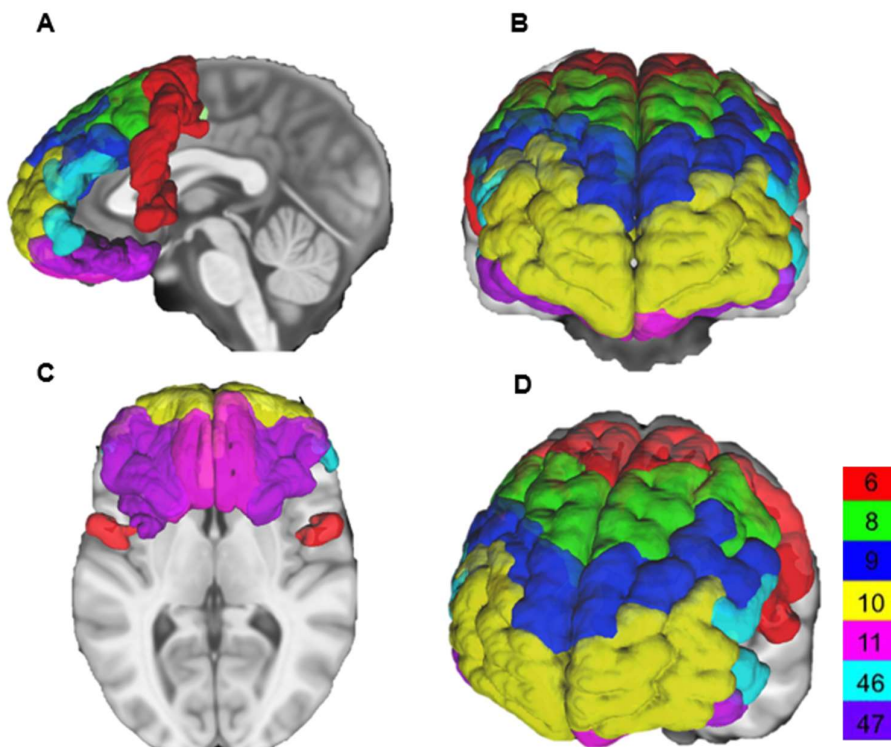


Figura 1. Áreas de Brodmann 06 (vermelho), 08 (verde), 09 (azul), 10 (amarelo), 11 (rosa), 46 (ciano) e 47 (lilás). A. Perspectiva lateral; B. Perspectiva frontal; C. Perspectiva inferior; D. Perspectiva oblíqua.

As ROIs são originalmente registradas no espaço do atlas do Instituto neurológico de Montreal (MNI ICBM-152) (FONOV *et al.*, 2009), porém a tratografia foi performada no espaço nativo de cada sujeito. Para isso, realizamos um corregristo difeomórfico não linear com auxílio do software *ANTs* (AVANTS *et al.*, 2011), que permite uma transformação não rígida do atlas para o espaço do sujeito.

O passo seguinte consistiu na geração das tratografias propriamente ditas. O *tckgen* foi configurado para que selecionasse até 5000 fibras em cada tratografia utilizando as ROIs individualmente. O início do processamento era dado no RACI, progredindo até as BAs ipsilaterais, excluindo as fibras que atravessavam para o hemisfério cerebral contralateral. Todos os outros parâmetros do *tckgen* foram mantidos em configuração padrão, incluindo o algoritmo para rastreamento das fibras, o *iFOD2*. Como última etapa, as tratografias foram corregristradas de forma não linear no espaço MNI ICBM-152 com auxílio das ferramentas do software *FSL* (JENKINSON *et al.*, 2012), possibilitando uma análise estatística dos dados agregados entre os sujeitos.

Através da ferramenta *fsmaths*, do software *FSL*, foram calculados os mapas de densidade de cada indivíduo. Os dados foram concatenados, sendo gerado para cada grupo (TOC e controle) um mapa de densidade por região cortical (BA 06, 08, 09, 10, 11, 46 e 47). Por meio da ferramenta *find_the_biggest* do *FSL*, os dados foram consolidados e o RACI foi segmentado em regiões correspondentes à conectividade de cada área cortical. Foi atribuído a cada voxel do RACI a área cortical com a máxima densidade normalizada de fibras no estilo "vencedor leva tudo". Dessa forma, foi atribuído a cada voxel do RACI a área frontal do cérebro com a qual estava mais frequentemente associado.

4.3.4 DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA NO RAMO ANTERIOR DA CÁPULA INTERNA

A avaliação da distribuição topográfica das fibras provenientes de cada BA no RACI foi feita utilizando os centros de massa dos respectivos mapas de densidade de cada feixe de fibras. Inicialmente os mapas de densidade de fibras foram gerados com a ferramenta *tckmap* e extraímos a porção do colume criado que percorria o volume definido como RACI. Posteriormente extraímos, para cada indivíduo, as coordenadas dos centros de massa das regiões correspondentes a cada BA por meio do *fsstats*.

4.3.5 TRATOMETRIA

Após o pré-processamento, conforme orientação da documentação oficial da ferramenta, as imagens de difusão foram alinhadas ao modelo de imagem de difusão do espaço MNI ICBM-152, possibilitando melhor performance do rede neural artificial. Para cada feixe foi determinado o rastreamento de até 5000 fibras. Cada indivíduo, mediante um modelo DER, teve 72 feixes de fibras segmentados de forma automática utilizando a ferramenta *Tractseg* (<https://github.com/MIC-DKFZ/TractSeg>). Tal ferramenta faz uso de uma rede neural convolucional previamente validada (WASSERTHAL *et al.*, 2019, 2020; WASSERTHAL; NEHER; MAIER-HEIN, 2018). Os gráficos de perfil tratométrico são construídos de tal forma que a abscissa (eixo x) corresponde à posição de um dado segmento ao longo do trato, e a ordenada (eixo y), ao valor da métrica em questão. O perfil de cada grupo (Grupo 0: Controle – cor azul; Grupo 1: TOC – cor laranja) é composto por 3 linhas que correspondem à média da métrica considerada, e aos limites superior e inferior do intervalo de confiança 95%. Os segmentos com diferença estatisticamente significativa entre os grupos são assinalados no gráfico com uma linha vermelha tracejada, e na reconstrução tridimensional, com preenchimento vermelho.

Tabela 1. Feixes de fibras segmentados automaticamente pela rede neural Tractseg e suas respectivas codificações

Código Tractseg	Feixe de fibras	Código Tractseg	Feixe de fibras
1 AF_left	Fascículo Arqueado esquerdo	37 SLF_I_right	Fascículo Longitudinal Superior I direito
2 AF_right	Fascículo Arqueado direito	38 SLF_II_left	Fascículo Longitudinal Superior II esquerdo
3 ATR_left	Radiação Talâmica Anterior esquerda	39 SLF_II_right	Fascículo Longitudinal Superior II direito
4 ATR_right	Radiação Talâmica Anterior direita	40 SLF_III_left	Fascículo Longitudinal Superior III esquerdo
5 CA	Comissura Anterior	41 SLF_III_right	Fascículo Longitudinal Superior III direito
6 CC_1	Corpo Caloso (Rostrum)	42 STR_left	Radiação Talâmica Superior esquerda
7 CC_2	Corpo Caloso (joelho)	43 STR_right	Radiação Talâmica Superior direita
8 CC_3	Corpo Caloso (terço anterior)	44 UF_left	Fascículo Uncinado esquerdo
9 CC_4	Corpo Caloso (terço médio)	45 UF_right	Fascículo Uncinado direito

10 CC_5	Corpo Caloso (terço posterior)	46 CC	Corpo Caloso - total
11 CC_6	Corpo caloso (Istmo)	47 T_PREF_left	Trato Tálamo-Pré-Frontal esquerdo
12 CC_7	Corpo Caloso (Esplênio)	48 T_PREF_right	Trato Tálamo-Pré-Frontal direito
13 CG_left	Cíngulo esquerdo	49 T_PREM_left	Trato Tálamo-Pré-Motor esquerdo
14 CG_right	Cíngulo direito	50 T_PREM_right	Trato Tálamo-Pré-Motor direito
15 CST_left	Trato Corticoespinal esquerdo	51 T_PREC_left	Trato Tálamo-Pré-Central esquerdo
16 CST_right	Trato Corticoespinal direito	52 T_PREC_right	Trato Tálamo-Pré-Central direito
17 MLF_left	Fascículo Longitudinal Médio esquerdo	53 T_POSTC_left	Trato Tálamo-Pós-Central esquerdo
18 MLF_right	Fascículo Longitudinal Médio direito	54 T_POSTC_right	Trato Tálamo-Pós-Central direito
19 FPT_left	Trato Fronto-Pontino esquerdo	55 T_PAR_left	Trato Tálamo-Parietal esquerdo
20 FPT_right	Trato Fronto-Pontino direito	56 T_PAR_right	Trato Tálamo-Parietal direito
21 FX_left	Fórnix esquerdo	57 T_OCC_left	Trato Tálamo-Occipital esquerdo
22 FX_right	Fórnix direito	58 T_OCC_right	Trato Tálamo-Occipital direito
23 ICP_left	Pedúnculo Cerebelar Inferior esquerdo	59 ST_FO_left	Trato Estriado-Fronto-Orbital esquerdo
24 ICP_right	Pedúnculo Cerebelar Inferior direito	60 ST_FO_right	Trato Estriado-Fronto-Orbital direito
25 IFO_left	Fascículo Occipito-Frontal Inferior esquerdo	61 ST_PREF_left	Trato Estriado-Pré-Frontal esquerdo
26 IFO_right	Fascículo Occipito-Frontal Inferior direito	62 ST_PREF_right	Trato Estriado-Pré-Frontal direito
27 ILF_left	Fascículo Longitudinal Inferior esquerdo	63 ST_PREM_left	Trato Estriado-Pré-Motor esquerdo
28 ILF_right	Fascículo Longitudinal Inferior direito	64 ST_PREM_right	Trato Estriado-Pré-Motor direito
29 MCP	Pedúnculo Cerebelar Médio	65 ST_PREC_left	Trato Estriado-Pré-Central esquerdo
30 OR_left	Radiação Óptica esquerda	66 ST_PREC_right	Trato Estriado-Pré-Central direito
31 OR_right	Radiação Óptica direita	67 ST_POSTC_left	Trato Estriado-Pós-Central esquerdo
32 POPT_left	Trato Pontino Parieto-Occipital esquerdo	68 ST_POSTC_right	Trato Estriado-Pós-Central direito
33 POPT_right	Trato Pontino Parieto-Occipital direito	69 ST_PAR_left	Trato Estriado-Parietal esquerdo
34 SCP_left	Pedúnculo Cerebelar Superior esquerdo	70 ST_PAR_right	Trato Estriado-Parietal direito
35 SCP_right	Pedúnculo Cerebelar Superior direito	71 ST_OCC_left	Trato Estriado-Occipital esquerdo
36 SLF_I_left	Fascículo Longitudinal Superior I esquerdo	72 ST_OCC_right	Trato Estriado-Occipital direito

Cada feixe de fibras foi então dividido em 100 partes, sendo calculada para cada segmento a anisotropia fracionada média (FA), a difusividade média (MD), e o

comprimento de pico (PL). Dessa forma, a análise consolidada dos indivíduos permite a construção de três perfis tratométricos (um de cada métrica estudada) com seus respectivos intervalos de confiança 95% para cada feixe de fibras. É feito então a comparação de cada segmento entre os grupos TOC e controle por meio de um teste T de amostras independentes (YEATMAN *et al.*, 2012).

Como na composição da amostra há duas máquinas de RM distintas, além do pareamento com o grupo controle, utilizamos normalização das métricas com escore z conforme previamente validado (MCKENNA *et al.*, 2022). Após a construção das matrizes de tratometria individuais, os dados eram convertidos em escore z antes de serem consolidados nos gráficos de perfil tratométrico. A ideia subjacente a essa estratégia é identificar os segmentos afetados, sem a potencial influência que dados provenientes de diferentes aparelhos poderiam causar.

4.4 CAPSULOTOMIA VENTRAL ANTERIOR POR RAIOS GAMA

A radiocirurgia foi indicada por membros do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP após os pacientes serem submetidos a análise psiquiátrica pormenorizada. Trata-se de uma equipe com ampla experiência no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo. Os procedimentos foram aprovados pelo CREMESP-Conselho Federal de Medicina. Todos os pacientes tinham escore Y-BOCS >26 e foram tratados utilizando o equipamento Gamma Knife Perfexion de 2014 a 2019. Obteve-se RM estereotática pré-operatória. Os alvos foram localizados na borda mais ventral da perna anterior da cápsula interna, utilizando uma dose máxima de 150 Gy e colimadores de 4mm. As lesões foram planejadas 8 a 10 mm anterior à comissura anterior, em eixo paralelo à linha AC-PC. Estruturas sensíveis à radiação foram protegidas.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de ética e pesquisa da Universidade de São Paulo. Os dados não poderão ser usados em outro projeto sem nova solicitação ao CEP. Os pacientes têm a garantia do sigilo que assegura a privacidade e o anonimato deles quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa dos prontuários. Por se tratar de estudo observacional com avaliação

apenas de imagens radiológicas sem coleta de outros dados sensíveis, foi solicitada e concedida dispensa de termo livre esclarecido.

4.6 RISCOS E BENEFÍCIOS

O principal risco envolvido é o de quebra de confidencialidade. Para minimizar tal risco, os dados dos pacientes foram anonimizados antes de serem importados para o programa de análise. No que se refere ao benefício do presente estudo, os resultados contribuem para o melhor entendimento do papel da tratografia por modelo DER no tratamento do TOC por gamma knife, o que pode culminar em tratamentos ajustados às peculiaridades anatômicas dos pacientes, com presumida melhor eficiência do tratamento.

4.7 MÉTODO ESTATÍSTICO

Variáveis quantitativas foram representadas como média \pm desvio padrão. Para comparações entre variáveis quantitativas foi utilizado o teste T de Student para amostras independentes e pareado, conforme apropriado. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes, sendo feita correção de Bonferroni no caso de testes múltiplos. Cada ponto ao longo do perfil tratométrico, no entanto, é altamente correlacionado com os pontos adjacentes, não sendo, portanto, para esse caso adequada a correção de Bonferroni. Na análise da tratometria, para ajuste do nível de significância por teste (com intuito de redução da taxa de erro de família) foi utilizado método baseado em permutações (NICHOLS; HOLMES, 2002), levando em consideração a estrutura de correlação dos dados. Parte da análise foi realizada com o programa JAMOVI (BARTLETT; CHARLES, 2022). Foi utilizado ainda Python 3.1 com os pacotes Matplotlib (HUNTER, JOHN D., 2007), Seaborn (WASKOM, 2021), Pandas (MCKINNEY, 2010), Numpy (HARRIS *et al.*, 2020) e Scipy (VIRTANEN *et al.*, 2020).

5 RESULTADOS

5.1 CONECTIVIDADE DO RAMO ANTERIOR DA CÁPSULA INTERNA

Todos os indivíduos tiveram fibras geradas a partir de todas áreas de Brodmann consideradas. Na Figura 2 é possível verificar os mapas de densidade que representam a conectividade de cada uma das áreas de Brodmann no RACI. A escala de cores indica o número de fibras totais (concatenação de todos os participantes) em um dado voxel para cada área de Brodmann indicada. Amarelo indicando maior frequência de ocorrência de fibras e vermelho, menor probabilidade de fibras na região.

As áreas 11 e 47 têm distribuição predominantemente ventral, já BA06 e BA08 estão localizadas dorsalmente no RACI. BA09, BA10 e BA46 têm distribuição craniocaudal intermediária, sendo BA46 com distribuição predominantemente lateral.

Ainda na Figura 2 é possível verificar a conectividade do RACI por meio de mapa consolidado com análise do tipo “vencedor leva tudo”, em que está representada a principal área de Brodmann de cada voxel. É possível notar a relevância da BA11 (córtex orbitofrontal), que representa a principal área da região ventral do RACI. No que se refere à trajetória, de anterior para posterior, as fibras apresentam um percurso descendente medial (Figura 3).

Quando avaliamos a sobreposição do planejamento da CVG com o RACI, observamos que as áreas de Brodmann 11 e 47 estão incluídas no tratamento, já as áreas 9, 10 e 46 são parcialmente contempladas em diferentes graus na CVG. Já as áreas de Brodmann 6 e 8 praticamente não estão incluídas em um planejamento usual (Figura 4).

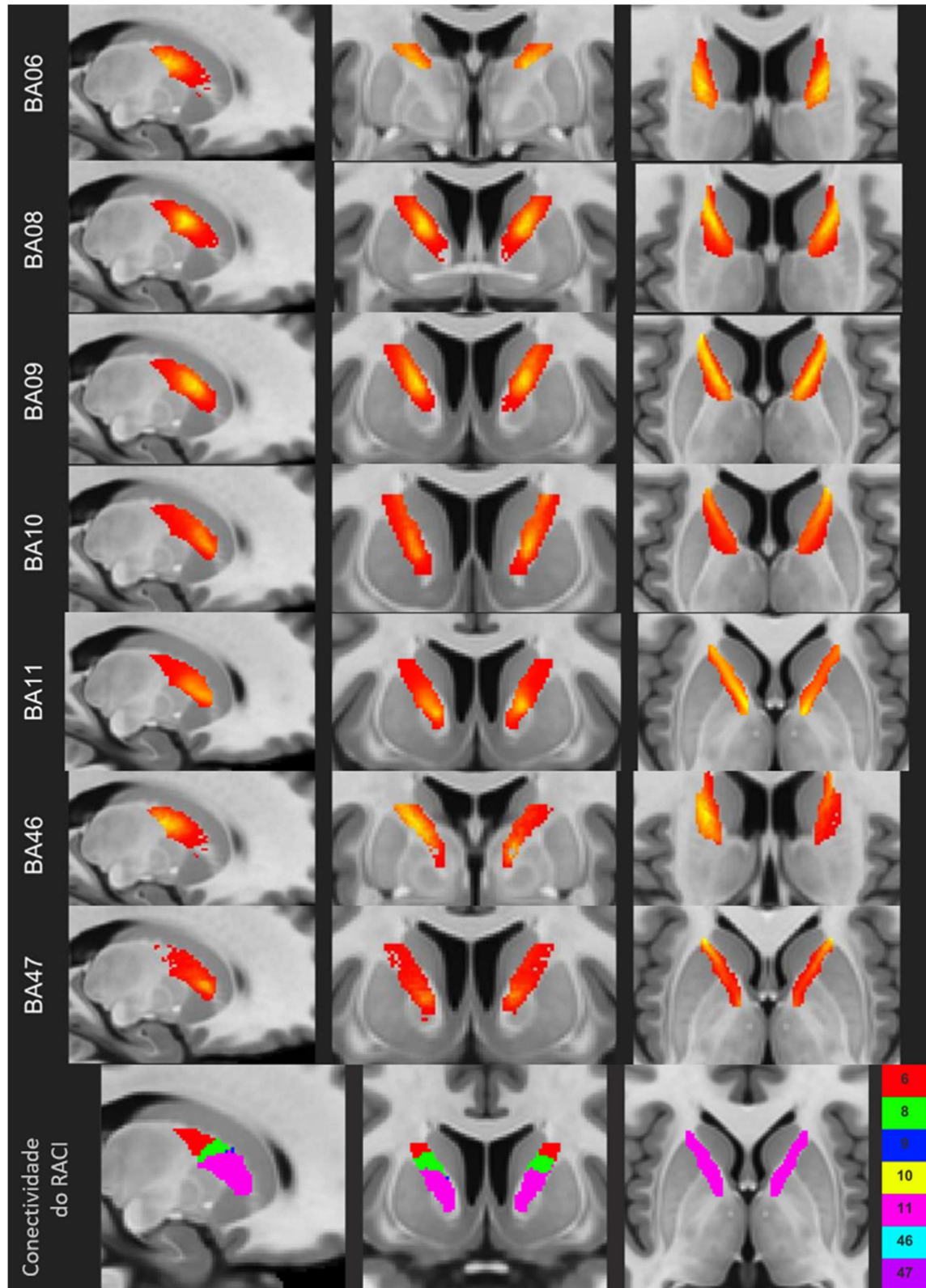


Figura 2. Mapas de densidade das projeções das áreas de Brodmann no RACI (amarelo representa maior probabilidade de fibras em um dado voxel) e conectividade do RACI por meio de mapa consolidado (“vencedor leva tudo”)

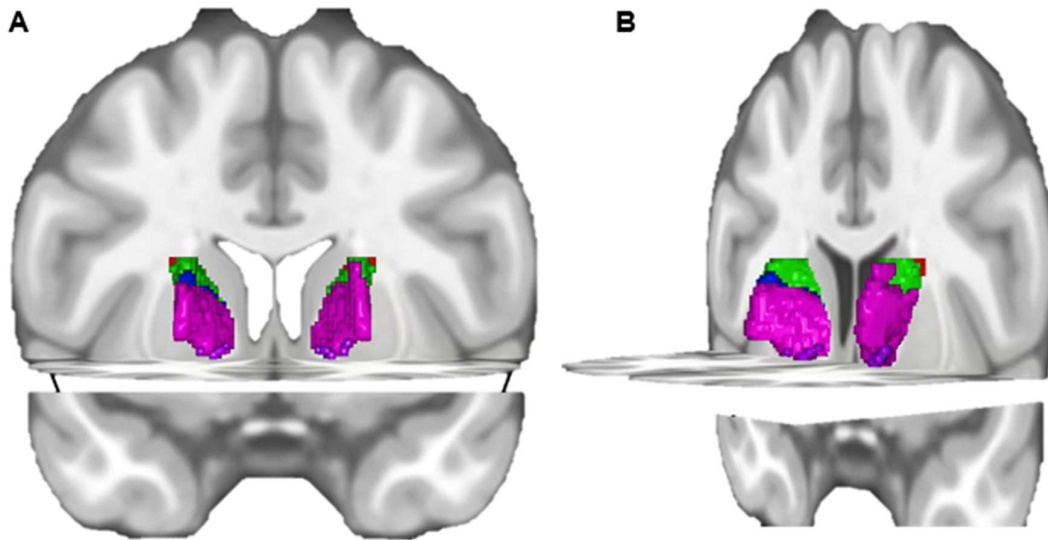


Figura 3. Reconstrução tridimensional do RACI segmentado segundo conectividade com áreas de Brodmann em visão frontal (A) e oblíqua (B). B06 (vermelho), BA08 (verde), BA09 (azul), BA10 (amarelo), BA11 (rosa), BA46 (ciano) e BA47 (ilíás)

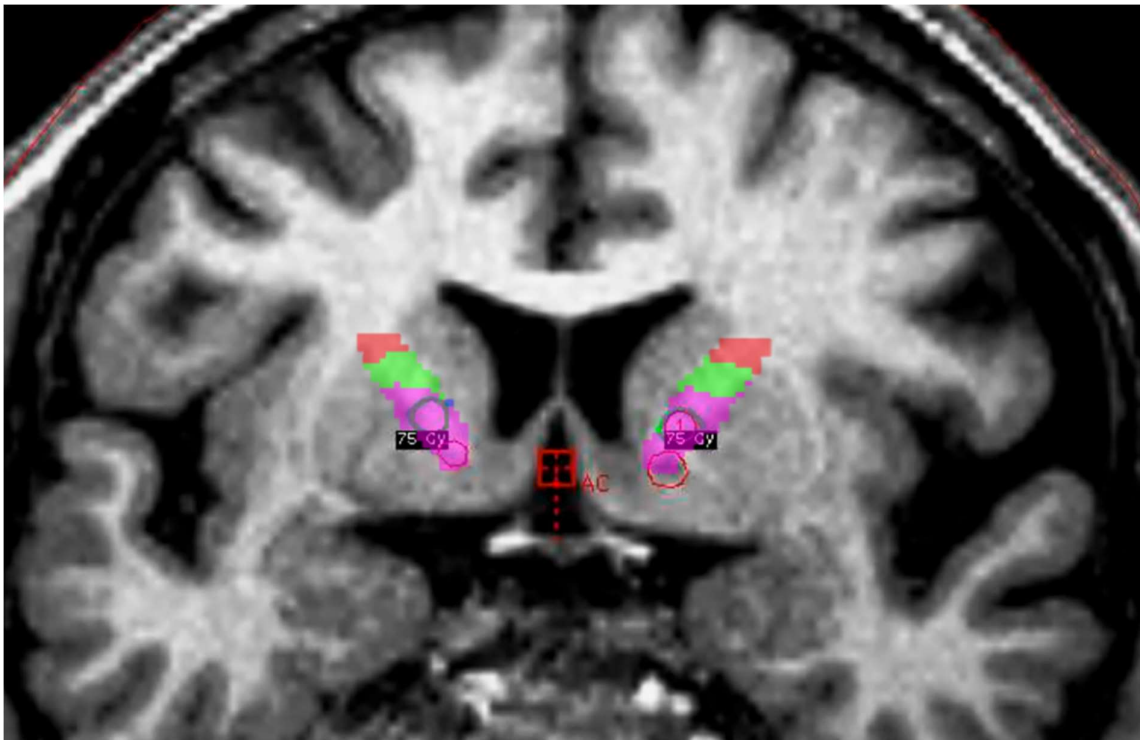


Figura 4. Planejamento de CVG por técnica “double-shot” associado à representação da conectividade do RACI

5.2 DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DAS FIBRAS NO RACI

Nas figuras 5 e 6 é possível verificar os centros de massa dos mapas de densidade de cada uma das áreas corticais frontais avaliadas nos grupos com TOC e controle, respectivamente. Os centros de massa foram projetados em formato de gráfico de dispersão com barras de erro em um corte coronal do MNI ICBM-152 no nível $y=8$ mm. Os centros de massa estão distribuídos preferencialmente ao longo de um eixo que vai de uma posição pósterosupero-lateral (B06), para uma região antero-infero-medial (B11).

As coordenadas estereotáticas médias (x , y e z) de cada centro de massa foram comparadas entre os grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles (Tabela 2). Ou seja, o TOC não parece influenciar na distribuição topográfica dos feixes de fibra ao longo do RACI. Embora haja certa variabilidade entre indivíduos, há um baixo grau de dispersão da amostra, de sorte que esses valores médios poderiam servir de referencial para planejamento de abordagens estereotáticas.

A respeito da lateralidade, não houve diferença significativa nas coordenadas y e z . No entanto, quanto à coordenada x , as comparações foram feitas em relação ao módulo do valor aferido para anular a influência do sinal negativo, e avaliar a simetria apropriadamente. Todas as áreas apresentaram diferenças de lateralidade quando à coordenada x , com o lado direito sendo em média 1 mm mais lateral que o esquerdo (Tabela 3). Isso poderia ser levado em consideração durante o planejamento cirúrgico.

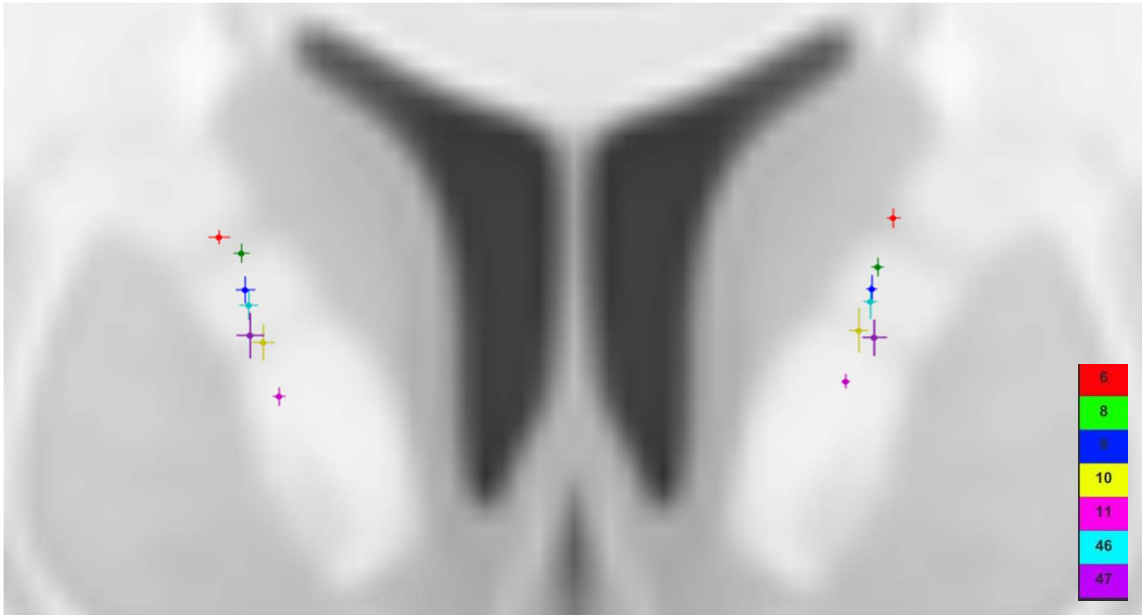


Figura 5. Gráfico de dispersão dos centros de massa dos mapas de densidade de cada área de Brodmann projetado sobre plano coronal do RACI (TOC)

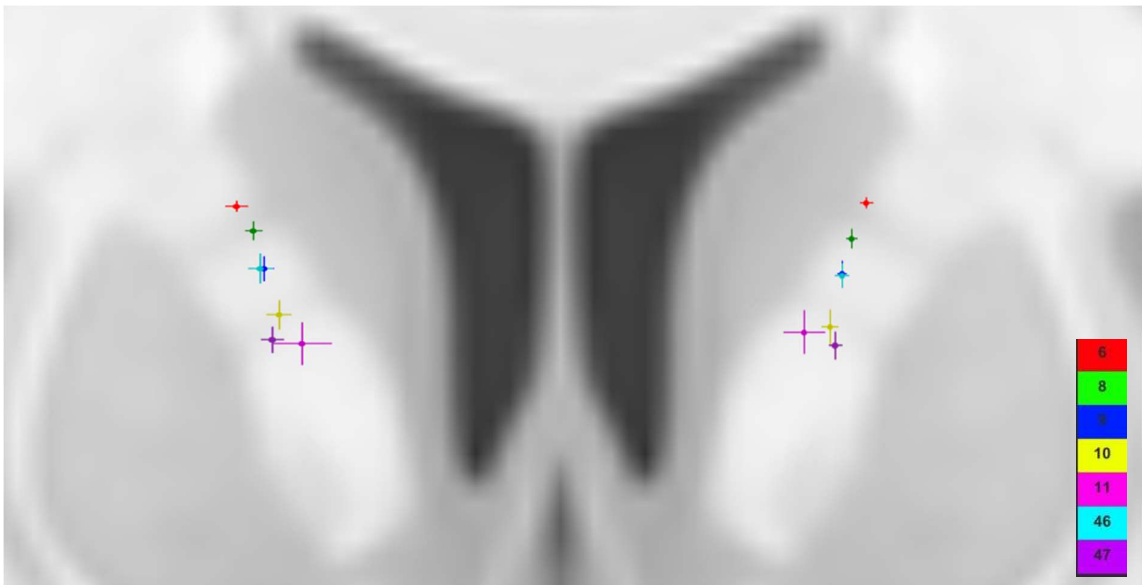


Figura 6. Gráfico de dispersão dos centros de massa dos mapas de densidade de cada área de Brodmann projetado sobre plano coronal do RACI (controles)

Tabela 2. Coordenadas estereotáticas no espaço MNI ICBM-152 do centro de massa dos mapas de densidade das projeções das áreas de Brodmann no RACI por grupo (Controle *versus* TOC)

	Controle			TOC			p-valor (TOC versus Controle)		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
BA06 Esquerda	-18,2±0,3	3,2±0,4	13,3±0,3	-18,0±0,3	2,3±1,1	13,7±0,5	0,697	0,356	0,421
BA06 Direita	18,9±0,5	3,1±0,4	13,3±0,3	19,5±0,5	4,7±0,9	12,7±0,4	0,405	0,081	0,215
BA08 Esquerda	-17,4±0,3	6,3±0,7	11,3±0,5	-17,3±0,3	6,2±0,7	11,1±0,5	0,76	0,826	0,958
BA08 Direita	18,2±0,5	6,0±0,6	11,9±0,6	18,5±0,4	5,7±1,4	11,8±0,5	0,671	0,449	0,829
BA09 Esquerda	-16,9±0,4	7,6±0,7	9,4±0,7	-17,0±0,3	7,6±1,3	9,9±0,7	0,861	0,454	0,779
BA09 Direita	17,7±0,5	8,3±0,8	9,5±0,8	18,3±0,5	8,4±0,8	9,9±0,7	0,861	0,454	0,779
BA10 Esquerda	-16,3±0,5	10,0±0,6	6,5±0,9	-16,4±0,4	8,6±1,3	7,7±1,2	0,87	0,305	0,457
BA10 Direita	17,0±0,5	10,1±0,8	6,8±0,9	17,5±0,5	9,8±1,0	7,1±1,0	0,87	0,305	0,457
BA11 Esquerda	-14,9±1,1	7,2±1,2	6,2±1,2	-15,8±0,2	9,7±0,5	4,9±0,4	0,542	0,130	0,450
BA11 Direita	16,0±1,3	7,5±1,3	5,0±1,3	16,7±0,3	10,5±0,2	4,2±0,5	0,710	0,1-2	0,659
BA46 Esquerda	-16,9±0,4	8,1±0,6	9,3±0,7	-16,9±0,3	8,0±1,4	9,2±0,9	0,945	0,707	0,163
BA46 Direita	17,9±0,6	8,6±0,8	9,6±0,9	18,1±0,4	8,9±1,2	9,0±0,8	0,945	0,707	0,163
BA47 Esquerda	-16,6±0,4	10,5±0,7	5,5±0,8	-17,1±0,6	11,0±1,2	7,3±1,0	0,382	0,583	0,127
BA47 Direita	17,3±0,5	11,2±0,8	5,2±0,8	18,1±0,6	10,4±1,1	7,4±1,2	0,382	0,583	0,127

Tabela 3. Coordenadas estereotáticas no espaço MNI ICBM-152 do centro de massa dos mapas de densidade das projeções das áreas de Brodmann no RACI por lateralidade

Área de Brodmann		Esquerda (\pm erro padrão)	Direita (\pm erro padrão)	Diferença Média (\pm erro padrão)	p-valor
BA06	x	18,1 \pm 0,2	19,1 \pm 0,4	-1,0 \pm 0,3	<0,001*
	y	2,9 \pm 0,4	3,7 \pm 0,4		0,285
	z	13,4 \pm 0,3	13,1 \pm 0,3		0,289
BA08	x	17,4 \pm 0,2	18,3 \pm 0,4	-0,9 \pm 0,2	0,001*
	y	6,2 \pm 0,5	5,8 \pm 0,6		0,342
	z	11,2 \pm 0,4	11,8 \pm 0,4		0,17
BA09	x	16,9 \pm 0,3	17,9 \pm 0,4	-1,0 \pm 0,2	<0,001*
	y	7,6 \pm 0,7	8,3 \pm 0,6		0,026
	z	9,6 \pm 0,5	9,7 \pm 0,5		0,822
BA10	x	16,3 \pm 0,3	17,2 \pm 0,4	-0,9 \pm 0,2	<0,001*
	y	9,5 \pm 0,6	9,9 \pm 0,6		0,191
	z	6,9 \pm 0,7	6,9 \pm 0,6		0,842
BA11	x	15,2 \pm 0,7	16,3 \pm 0,8	-1,0 \pm 0,3	<0,001*
	y	8,1 \pm 0,8	8,7 \pm 0,8		0,289
	z	5,7 \pm 0,8	4,7 \pm 0,8		0,142
BA46	x	16,9 \pm 0,3	18,0 \pm 0,4	-1,0 \pm 0,2	<0,001*
	y	8,0 \pm 0,6	8,7 \pm 0,6		0,199
	z	9,3 \pm 0,5	9,4 \pm 0,6		0,843
BA47	x	16,8 \pm 0,3	17,6 \pm 0,4	-1,0 \pm 0,2	0,007*
	y	10,6 \pm 0,6	10,9 \pm 0,6		0,621
	z	6,1 \pm 0,6	6,1 \pm 0,6		0,831

* significância após correção de Bonferroni

5.3 TRATOMETRIA

Todos os participantes tiveram as imagens de difusão processadas por algoritmo DER com posterior segmentação automatizada dos 72 feixes de fibras previstos pelo Tractseg. Após segmentação, os perfis tratométricos dos grupos (controle e TOC) foram construídos para cada feixe. O mesmo processo foi realizado para cada uma das três métricas consideradas (FA, MD e PL).

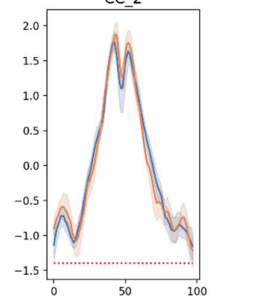
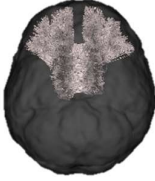
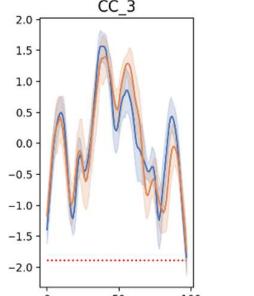
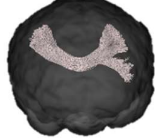
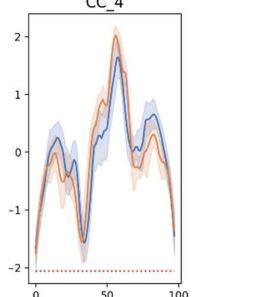
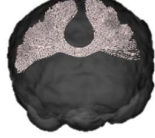
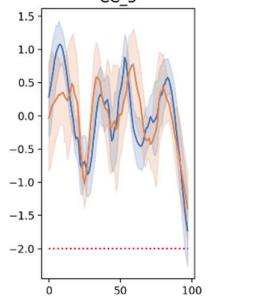
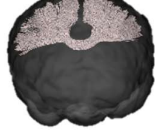
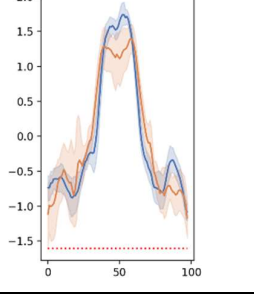
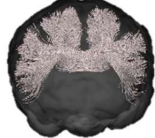
O Quadro 1 reúne todos os perfis tratométricos considerando a FA, estratificados por feixe e por lateralidade quando aplicável. Há ainda uma reconstrução tridimensional do feixe com a eventual área de divergência entre os grupos assinalada. Quando avaliada a FA, evidenciamos discrepância em ao menos um dos cem segmentos de cada feixe em 7 (9,7%) dos 72 tratos segmentados: fórnix, fascículo fronto-occipital inferior, radiação óptica, fascículo uncinado, trato tálamo-pré-central, trato estriado-pós-central e trato estriado-parietal. Todos no hemisfério direito, exceto o fascículo fronto-occipital à esquerda.

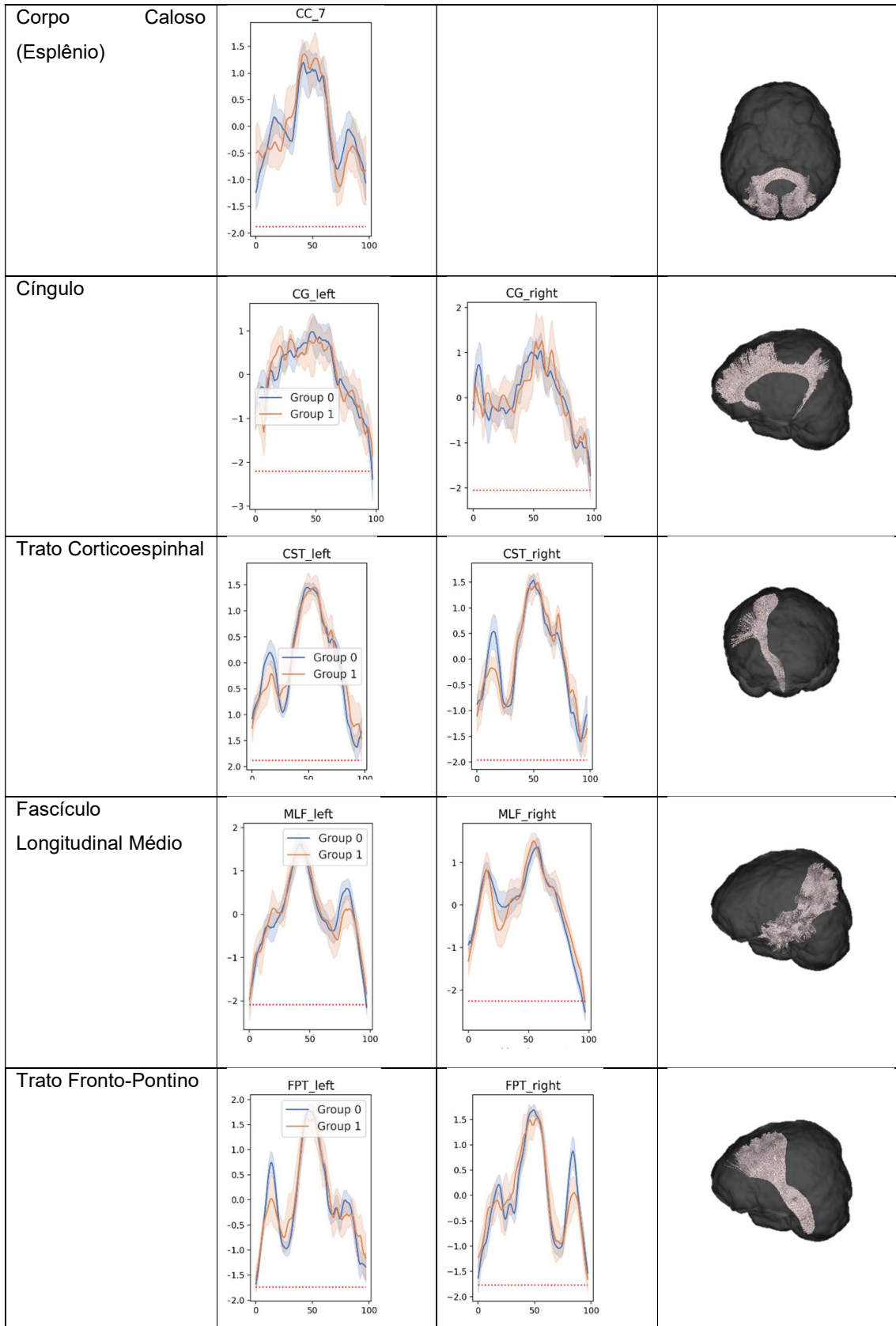
Referente ao MD, houve diferenças estatisticamente significantes, mesmo após a correção para múltiplos testes, em 12 (16,6%) tratos (Quadro 2). A maioria também no hemisfério direito: fascículo arqueado, radiação talâmica anterior, trato fronto-pontino, fórnix, trato tálamo-pré-motor, trato tálamo-pré-central, trato estriado-pré-central, trato estriado-pós-central, e trato estriado-parietal. No hemisfério esquerdo foi possível observar diferenças entre os grupos em segmentos da radiação óptica, da radiação talâmica superior, e do trato estriado pré-motor.

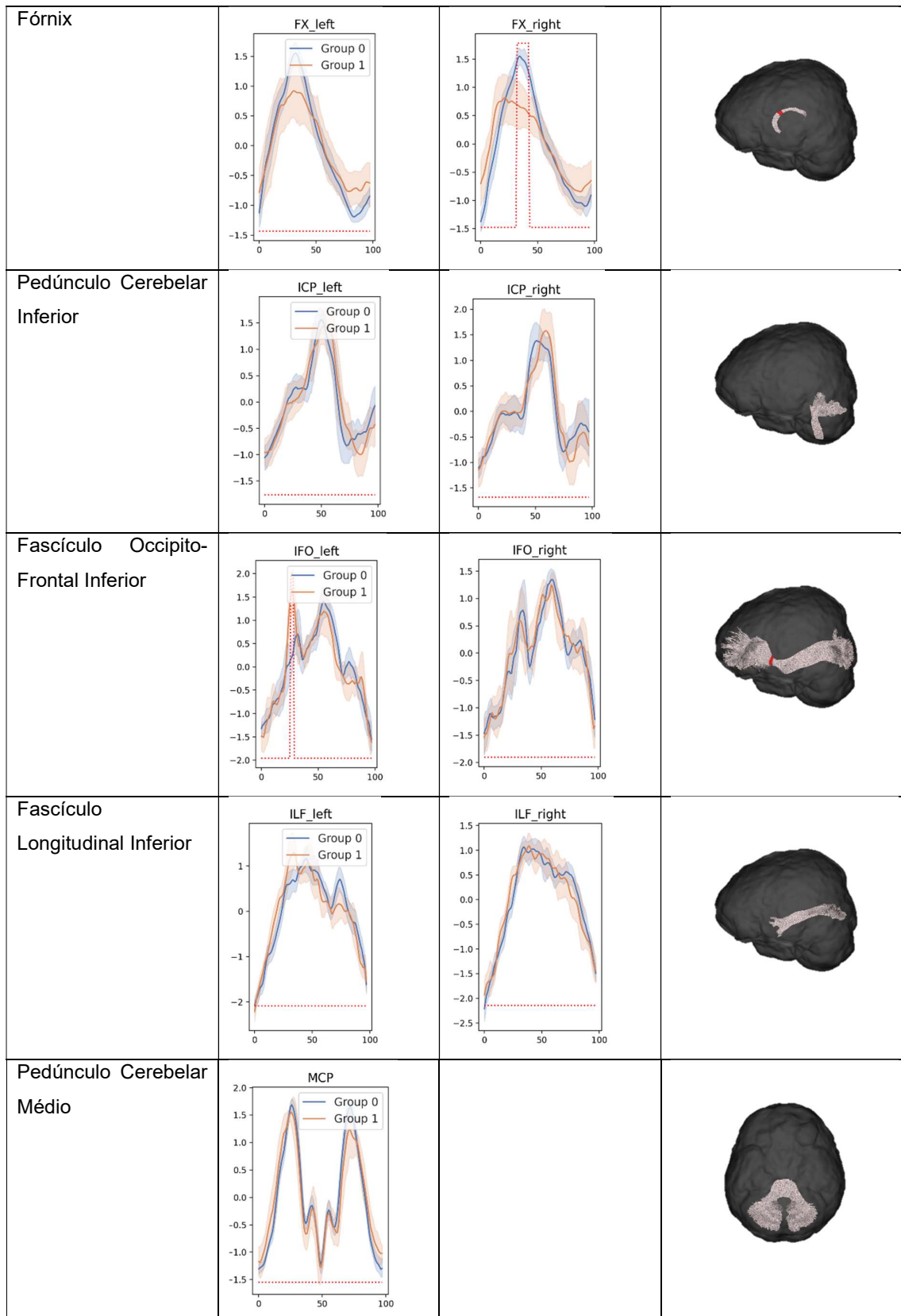
Da perspectiva do PL (Quadro 3), diferenças entre os grupos só foram demonstradas em 5 (6,9%) tratos. Excetuando o fascículo longitudinal superior I, todos estavam localizados no hemisfério esquerdo: radiação óptica, trato tálamo-pré-motor, trato-tálamo-occipital, e trato estriado-occipital.

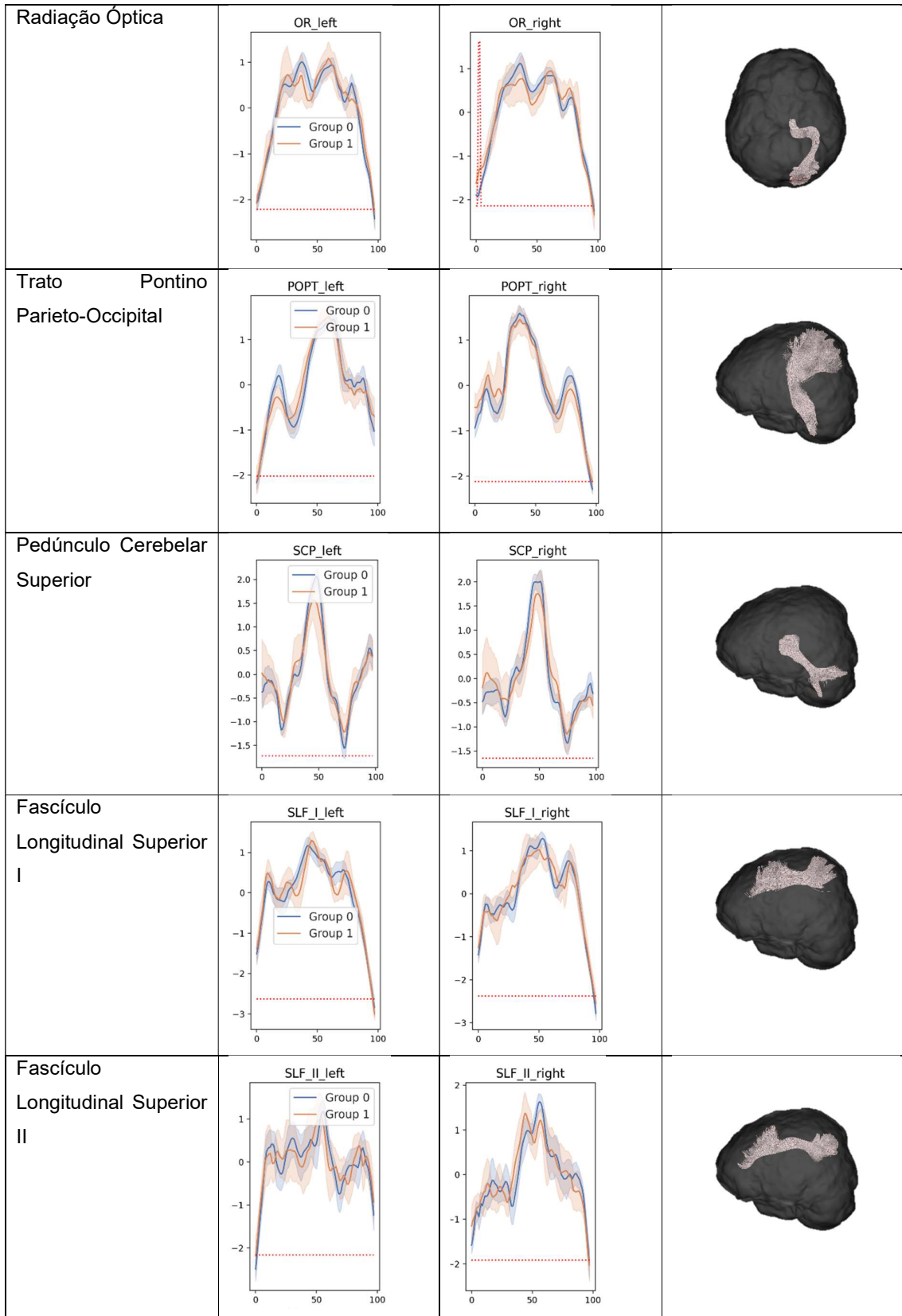
Quadro 1. Perfil tratométrico da anisotropia fracionada dos feixes de fibras segmentados pelo Tractseg

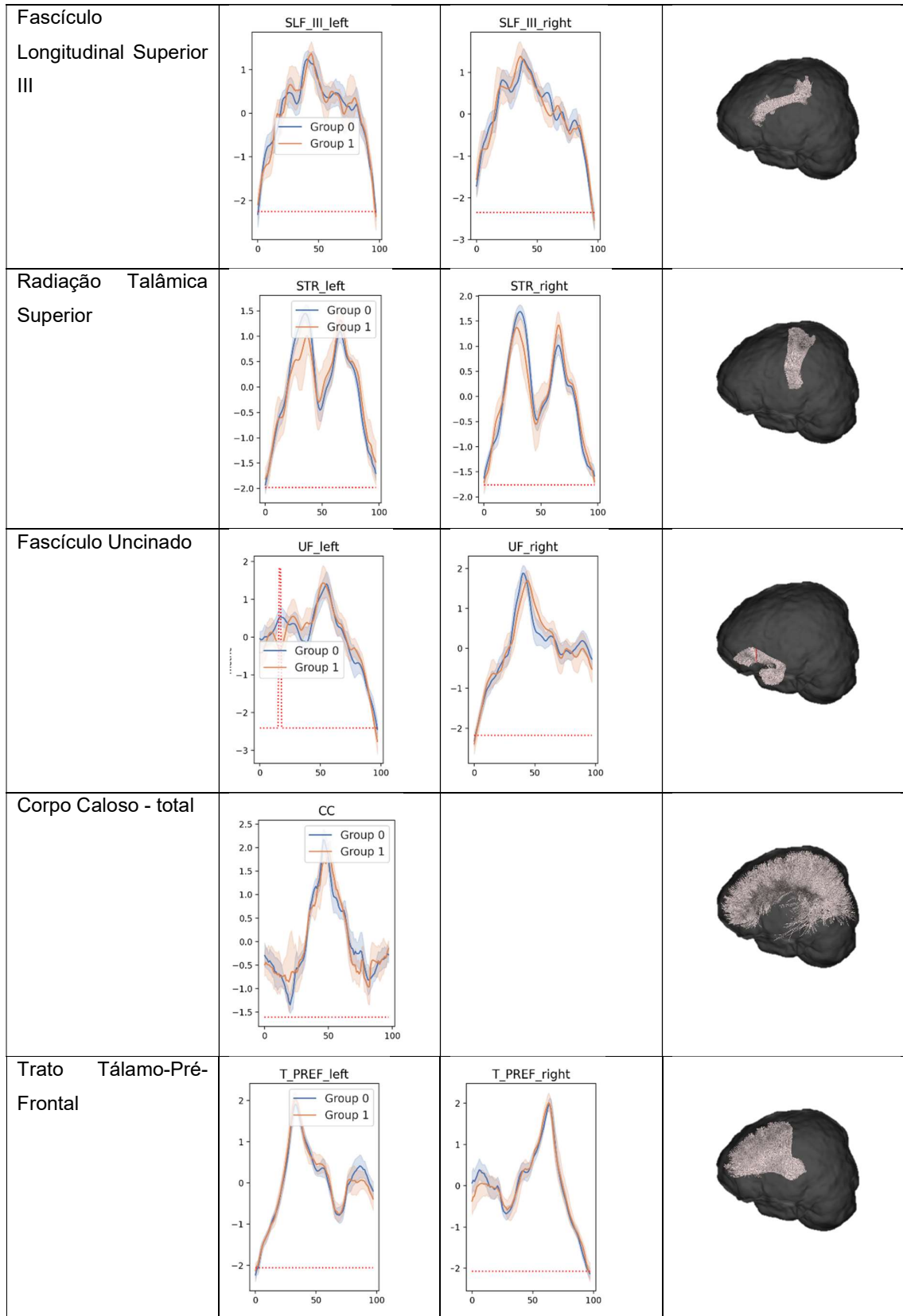
Trato	Esquerdo ou trato não bilateral	Direito	Reconstrução tridimensional
Fascículo Arqueado			
Radiação Talâmica Anterior			
Comissura Anterior			
Corpo Caloso (Rostrum)			

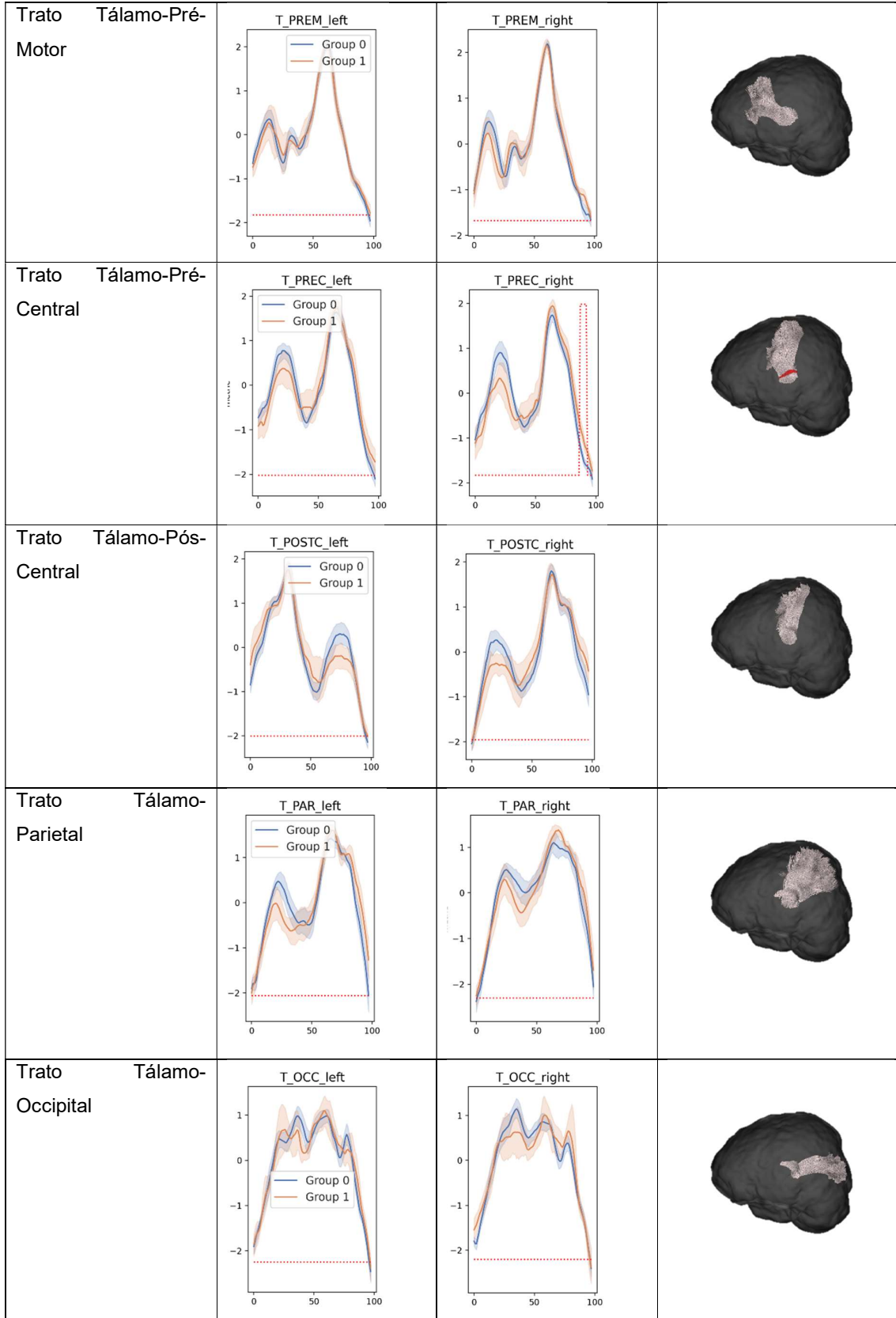
Corpo Caloso (joelho)			
Corpo Caloso (terço anterior)			
Corpo Caloso (terço médio)			
Corpo Caloso (terço posterior)			
Corpo caloso (Istmo)			

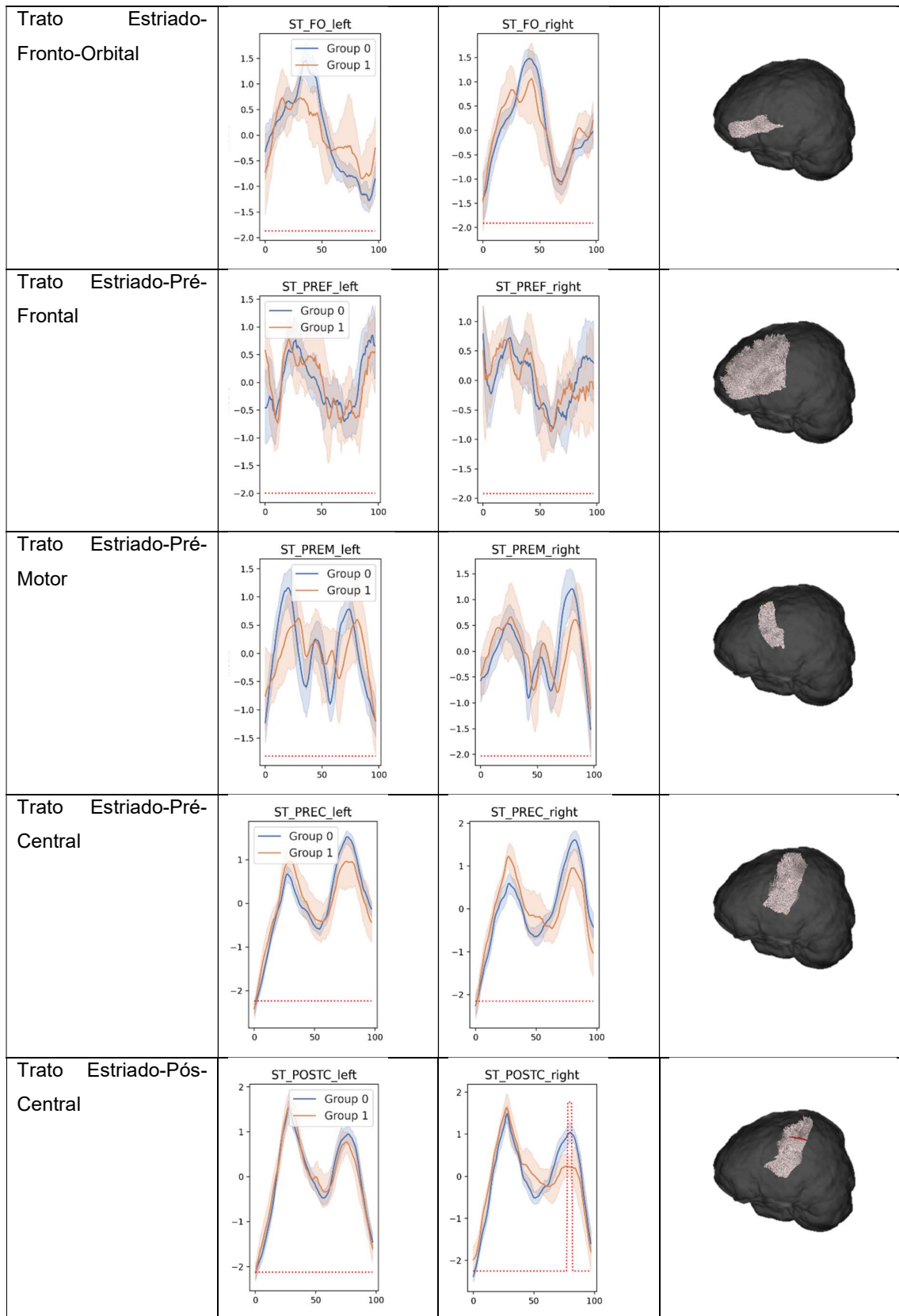


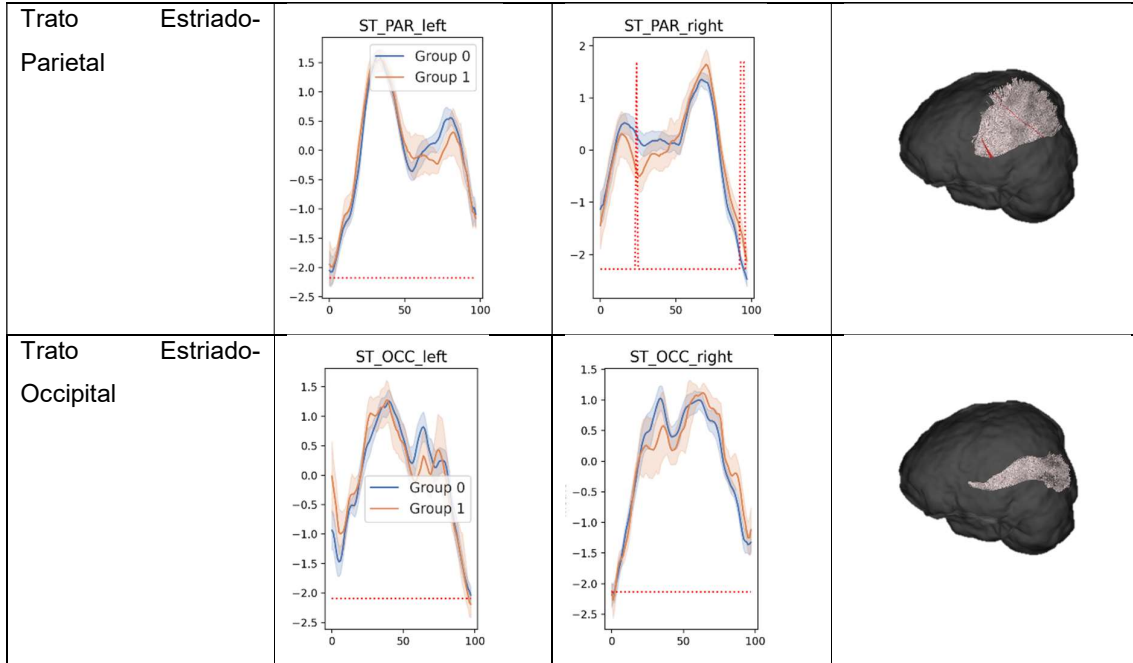






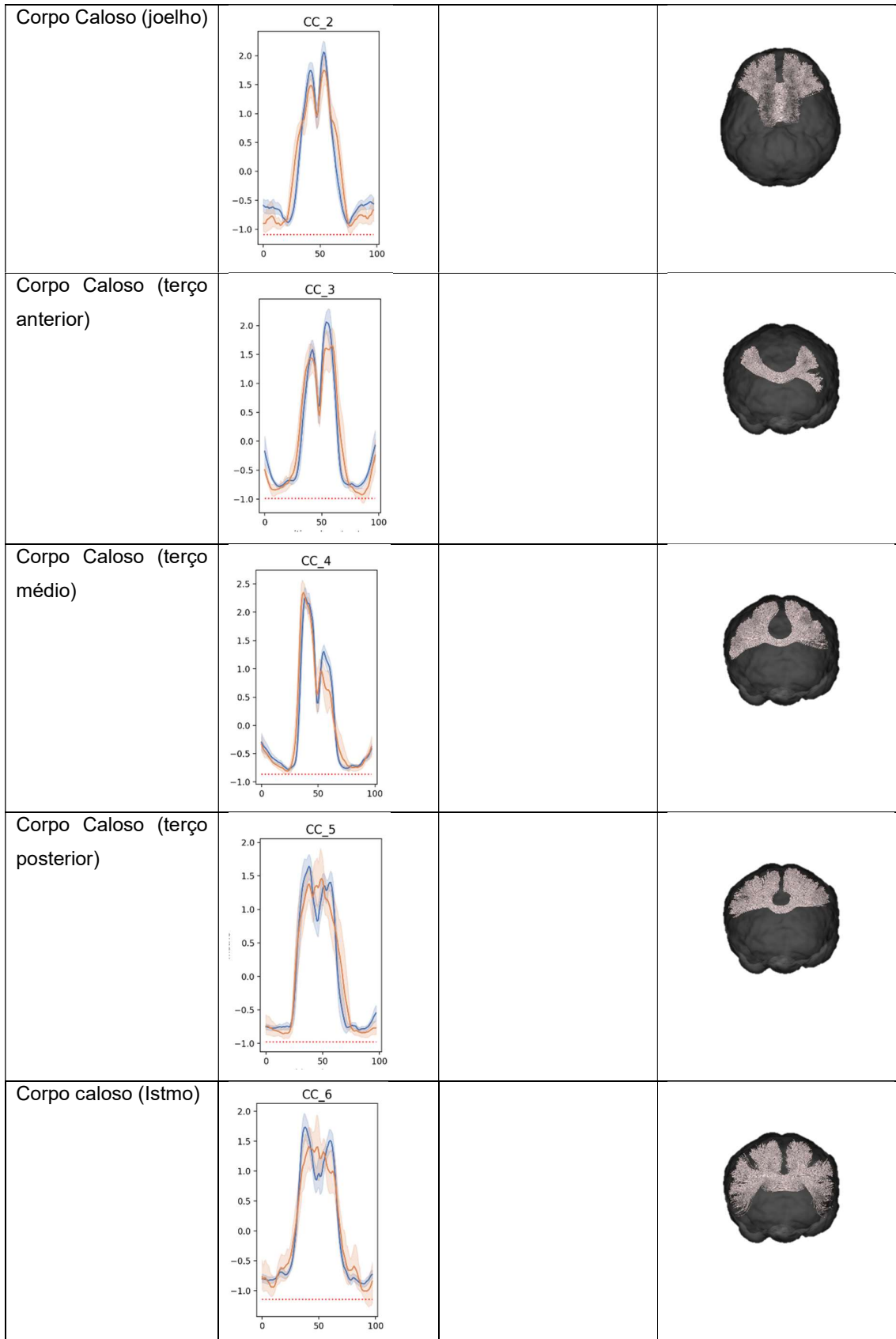


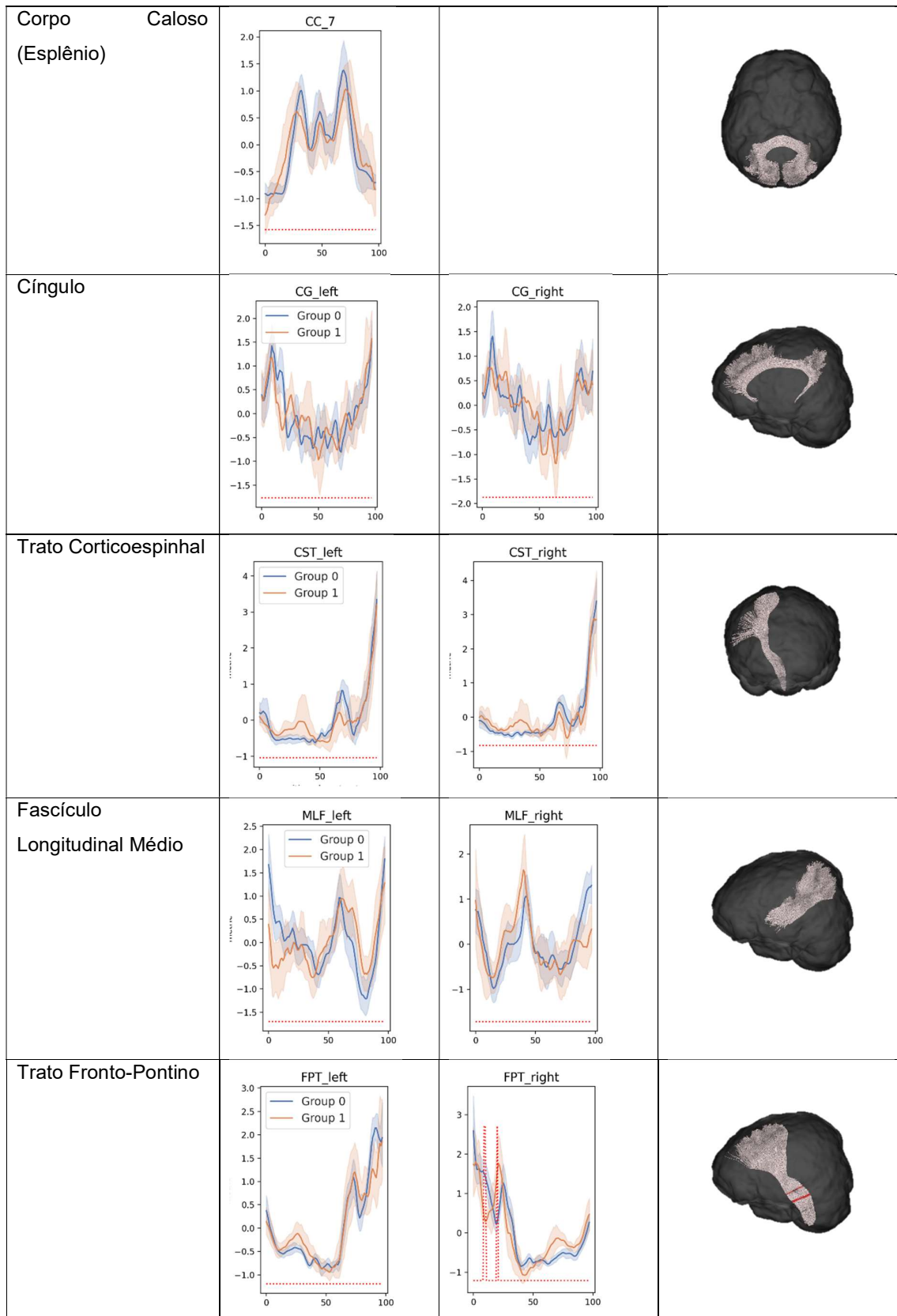


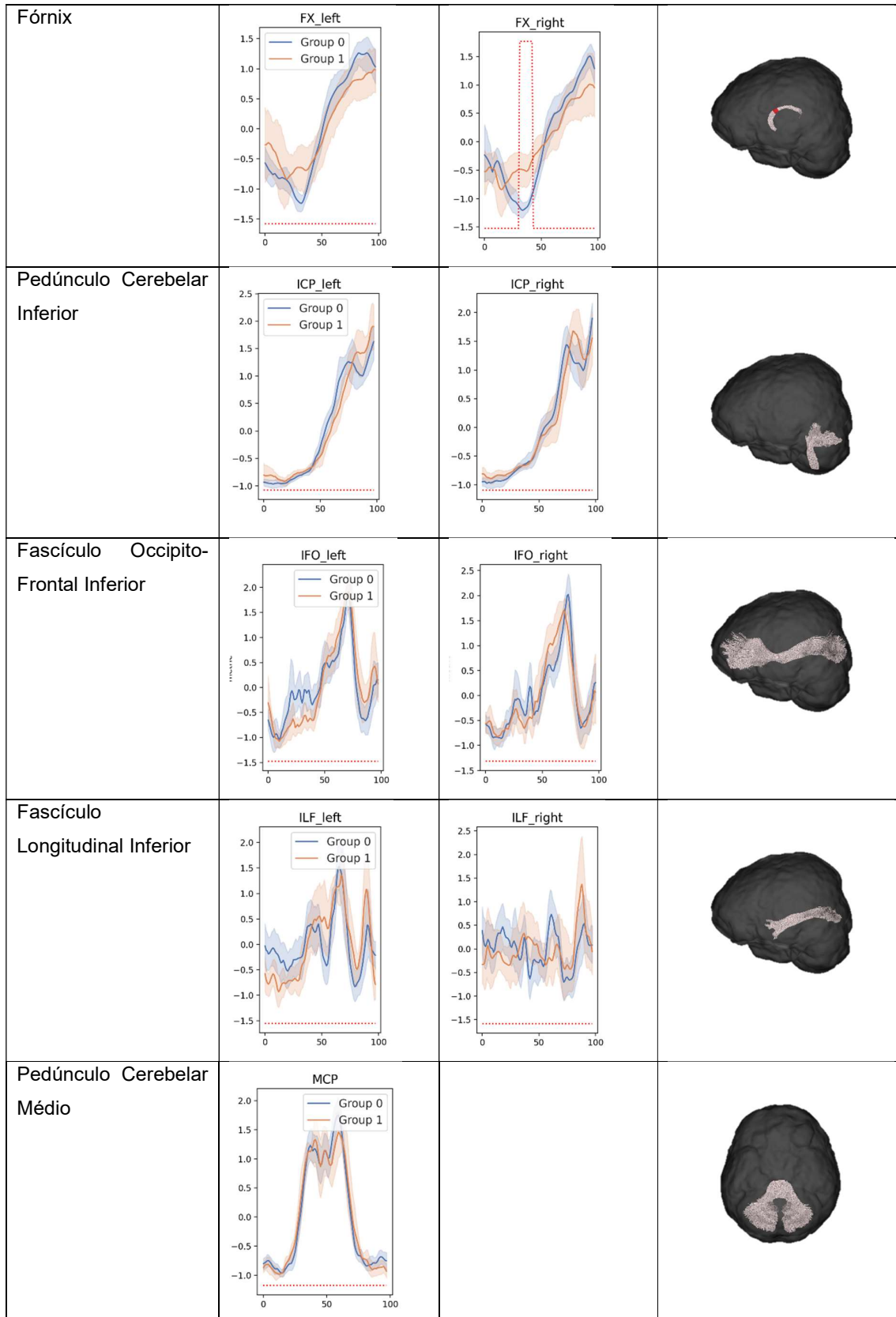


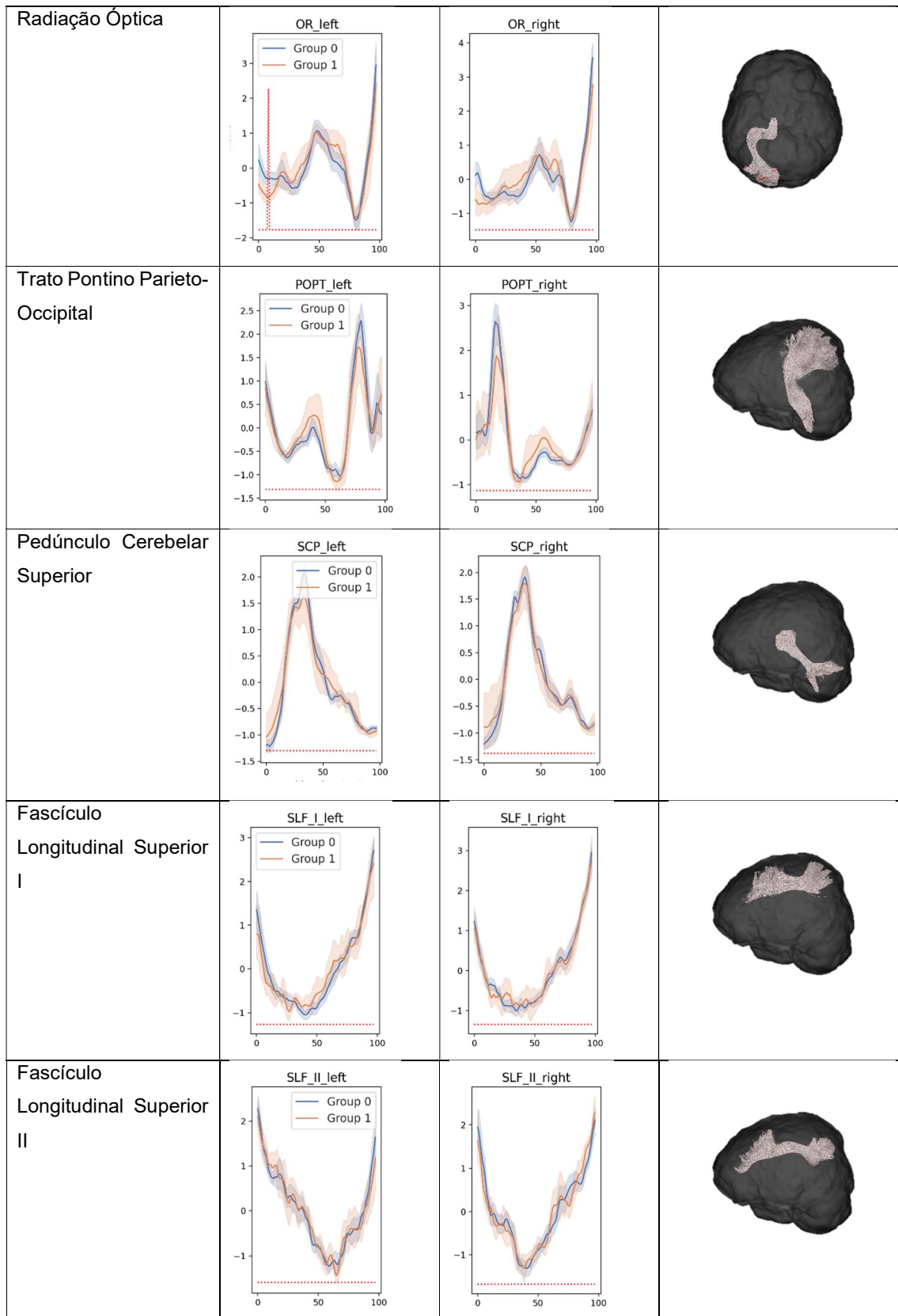
Quadro 2. Perfil tratométrico da difusividade média dos feixes de fibras segmentados pelo Tractseg

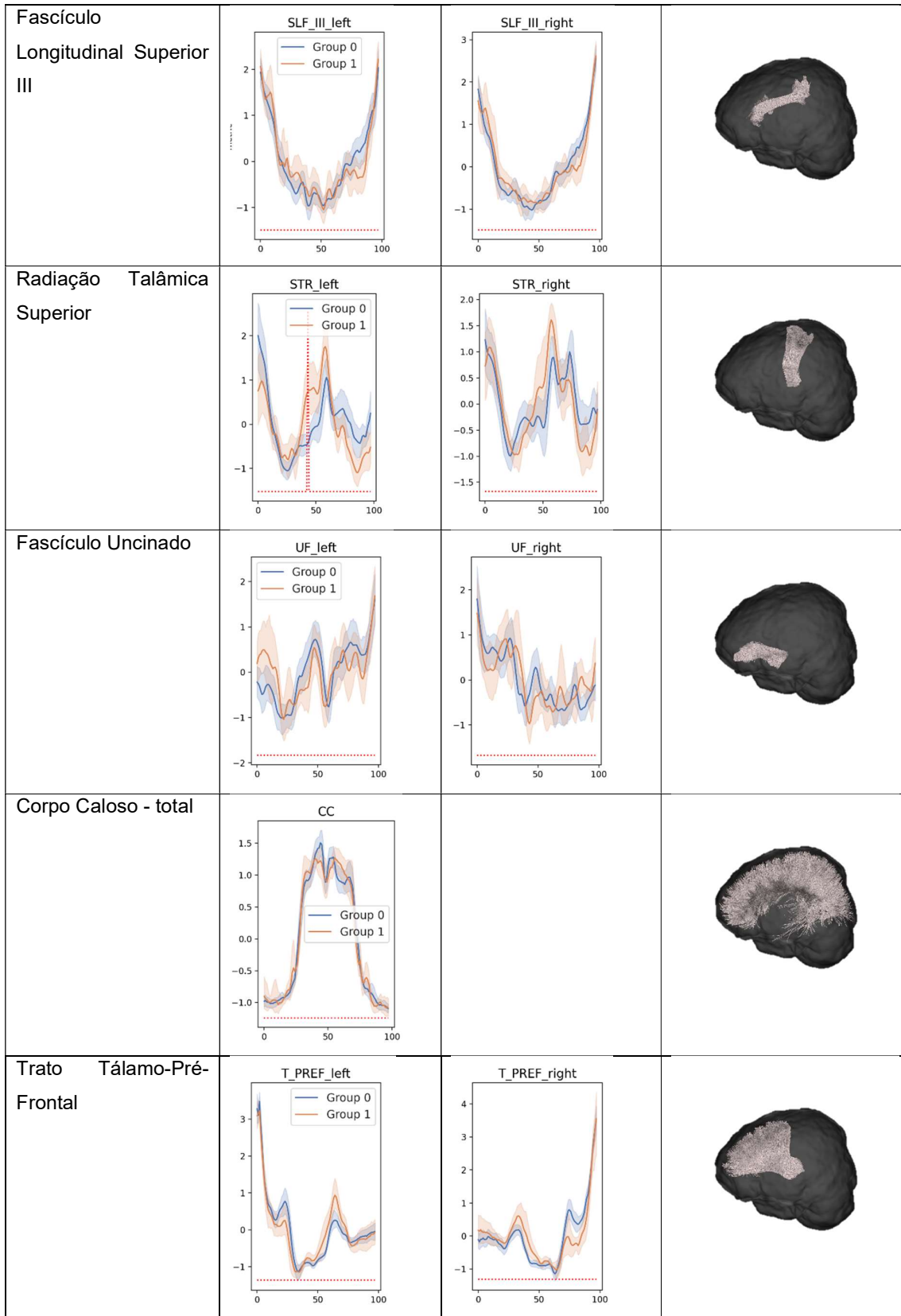
Trato	Esquerdo ou trato não bilateral	Direito	Reconstrução tridimensional
Fascículo Arqueado	<p>AF_left</p>	<p>AF_right</p>	
Radiação Talâmica Anterior	<p>ATR_left</p>	<p>ATR_right</p>	
Comissura Anterior	<p>CA</p>		
Corpo Caloso (Rostrum)	<p>CC_1</p>		

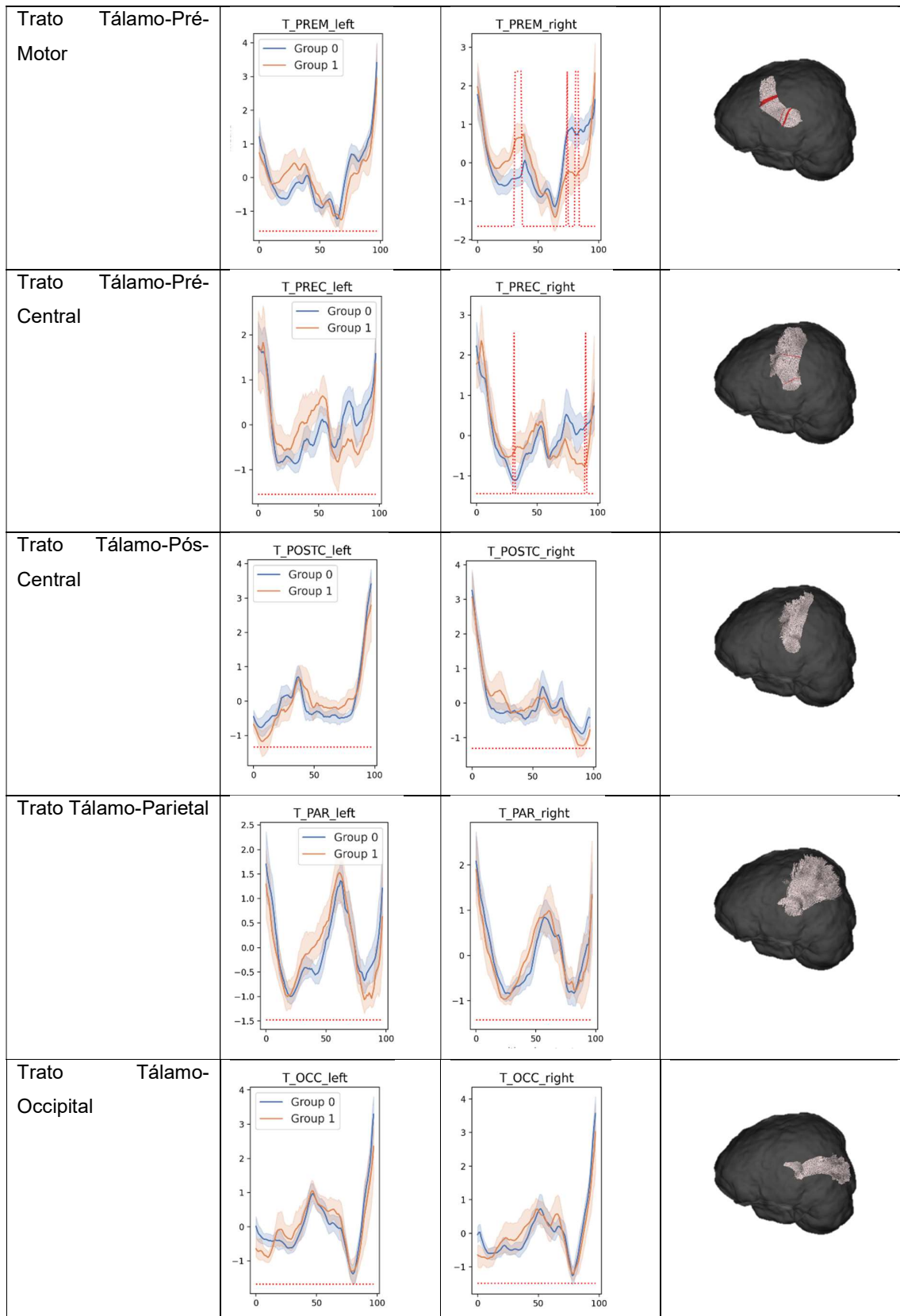


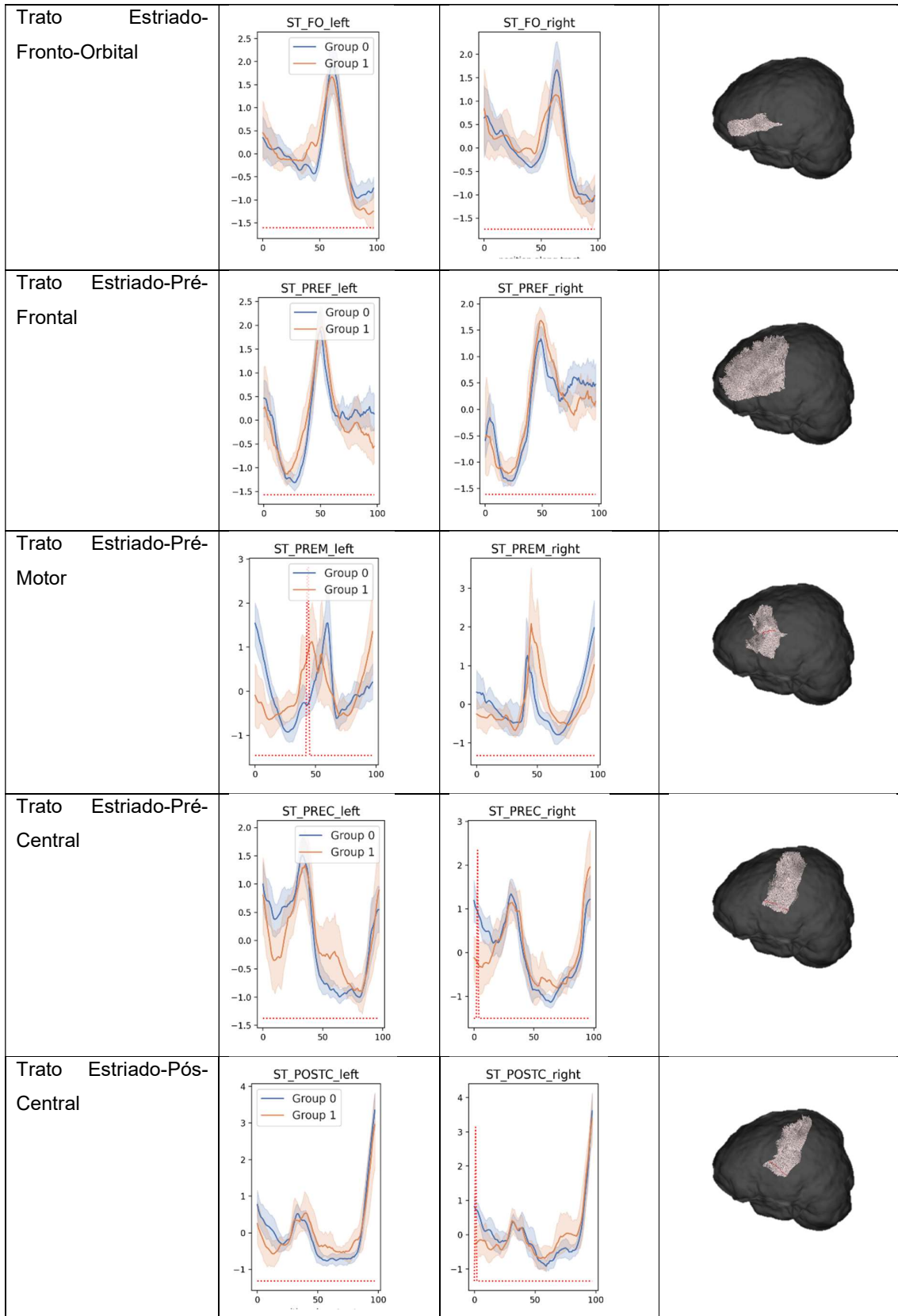


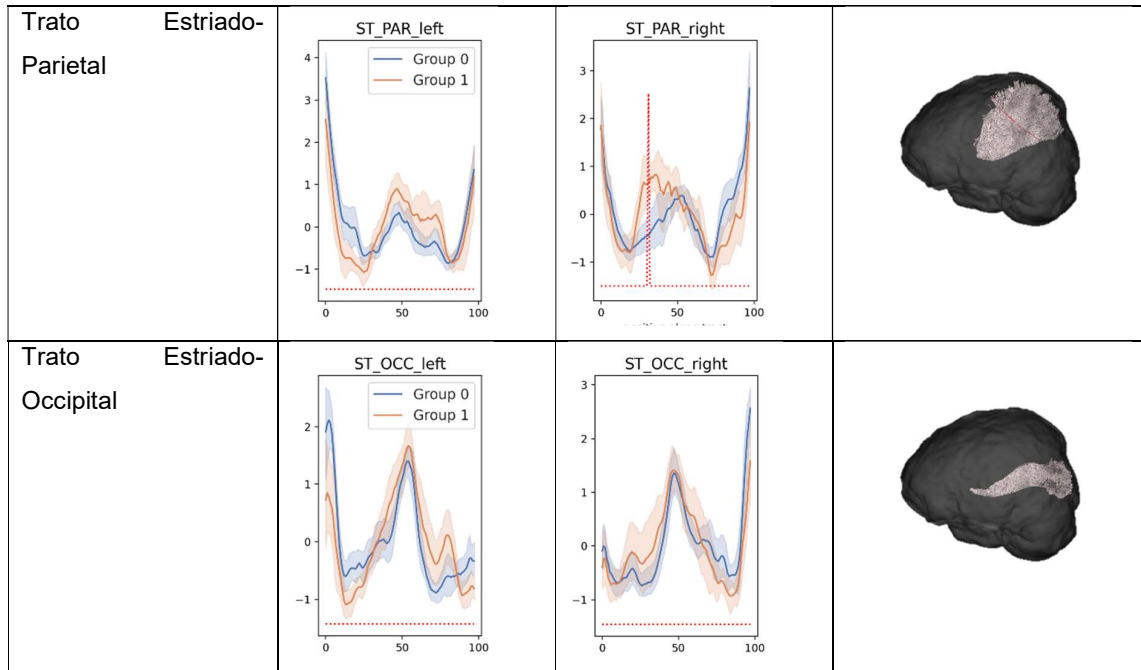






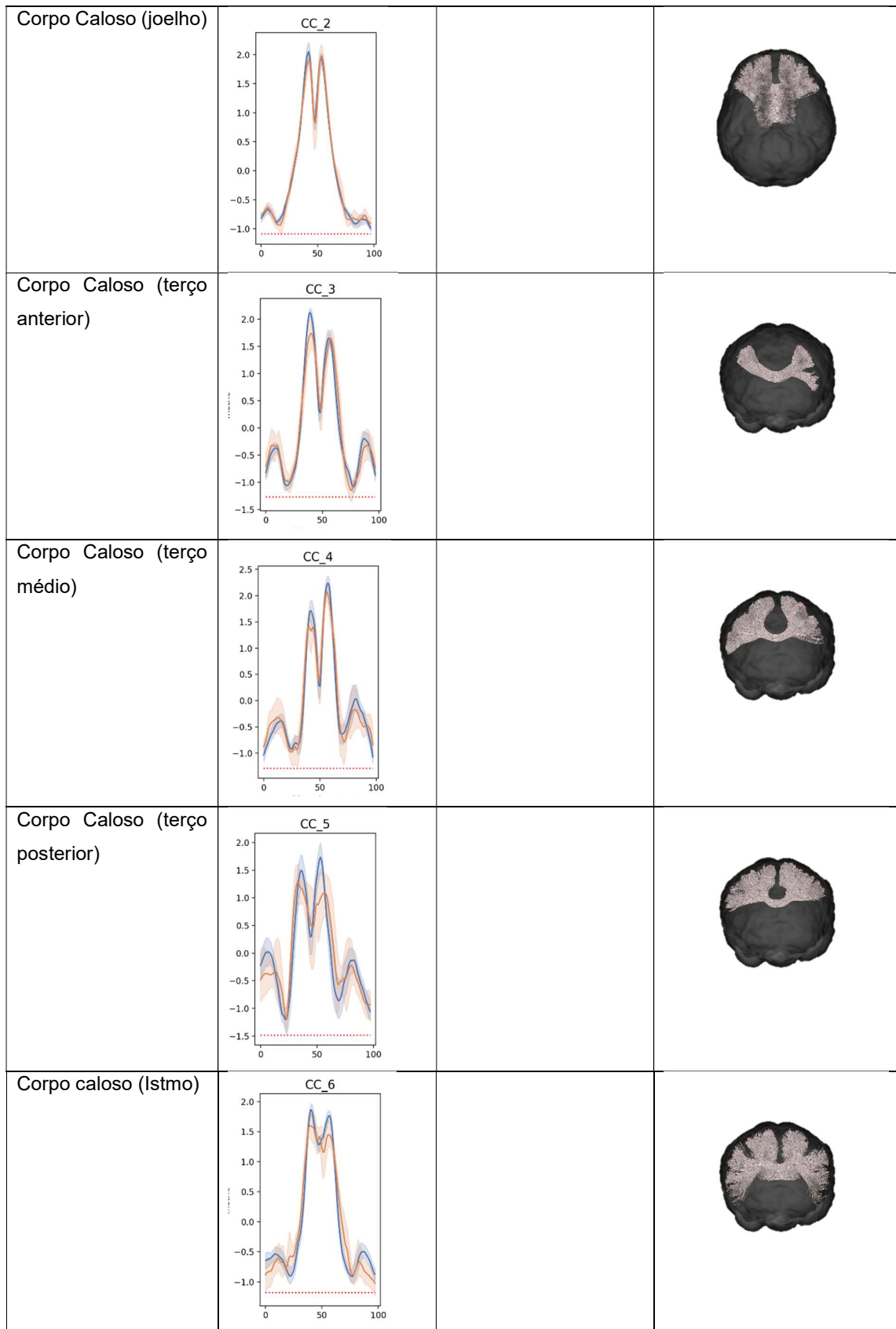


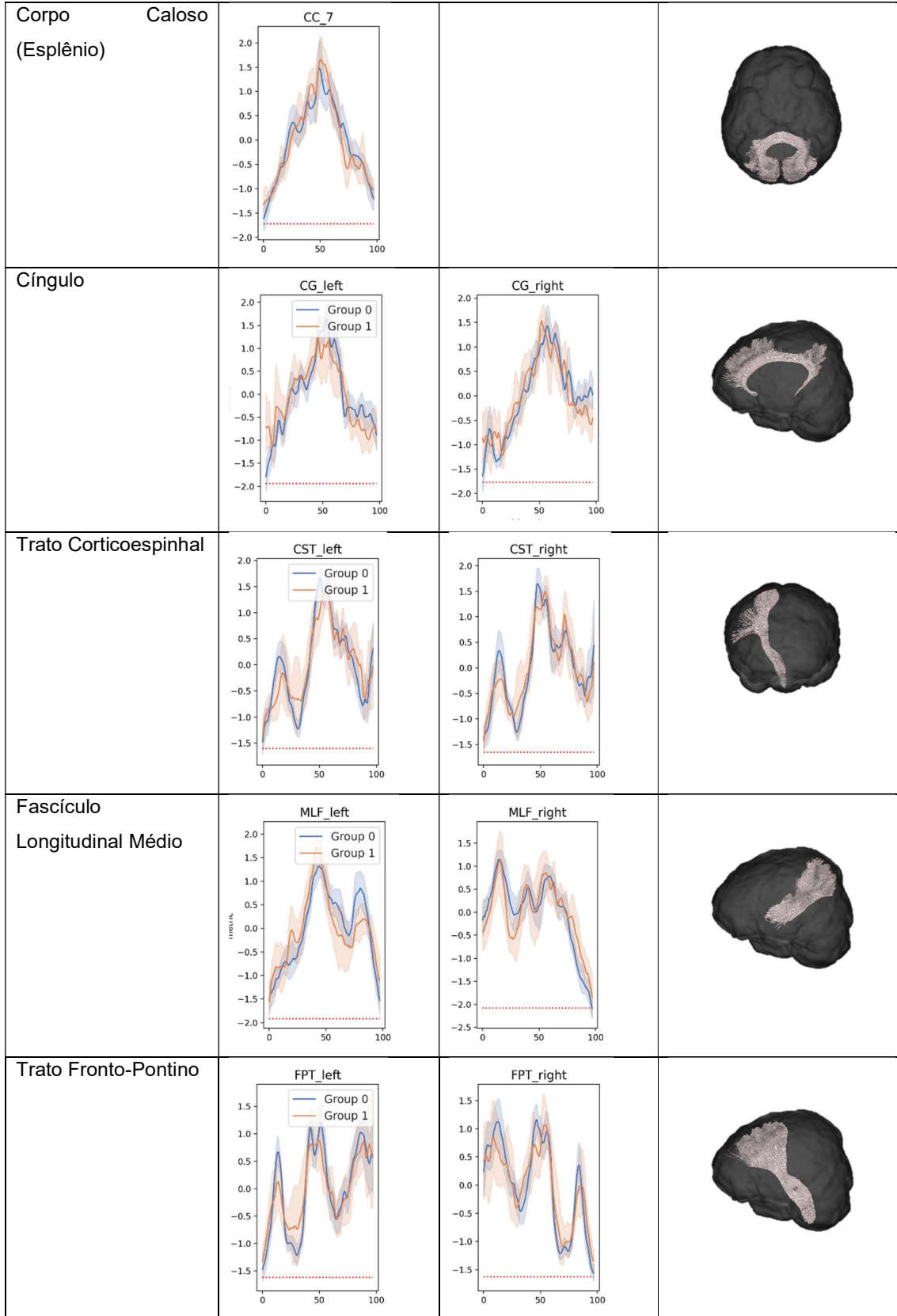


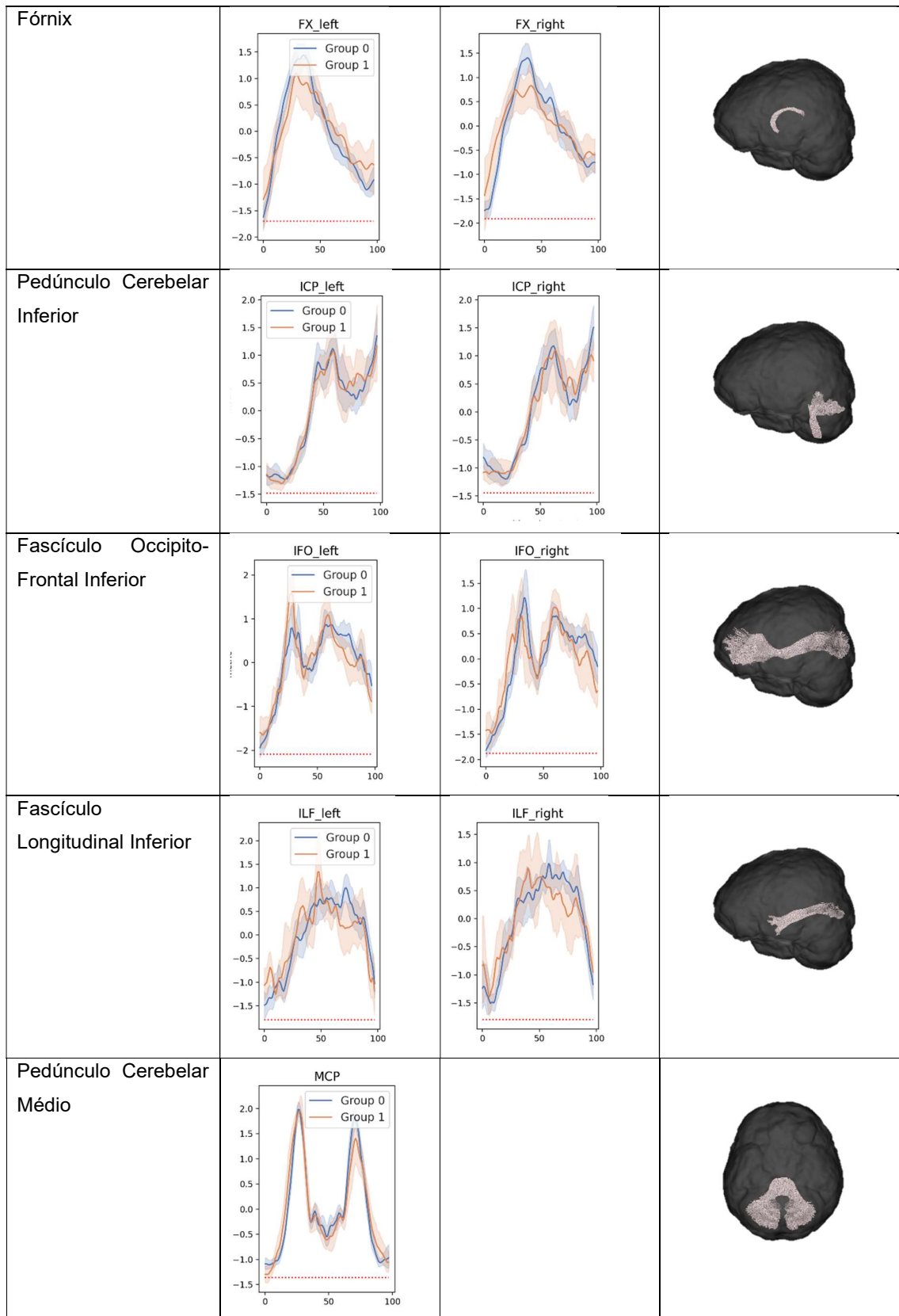


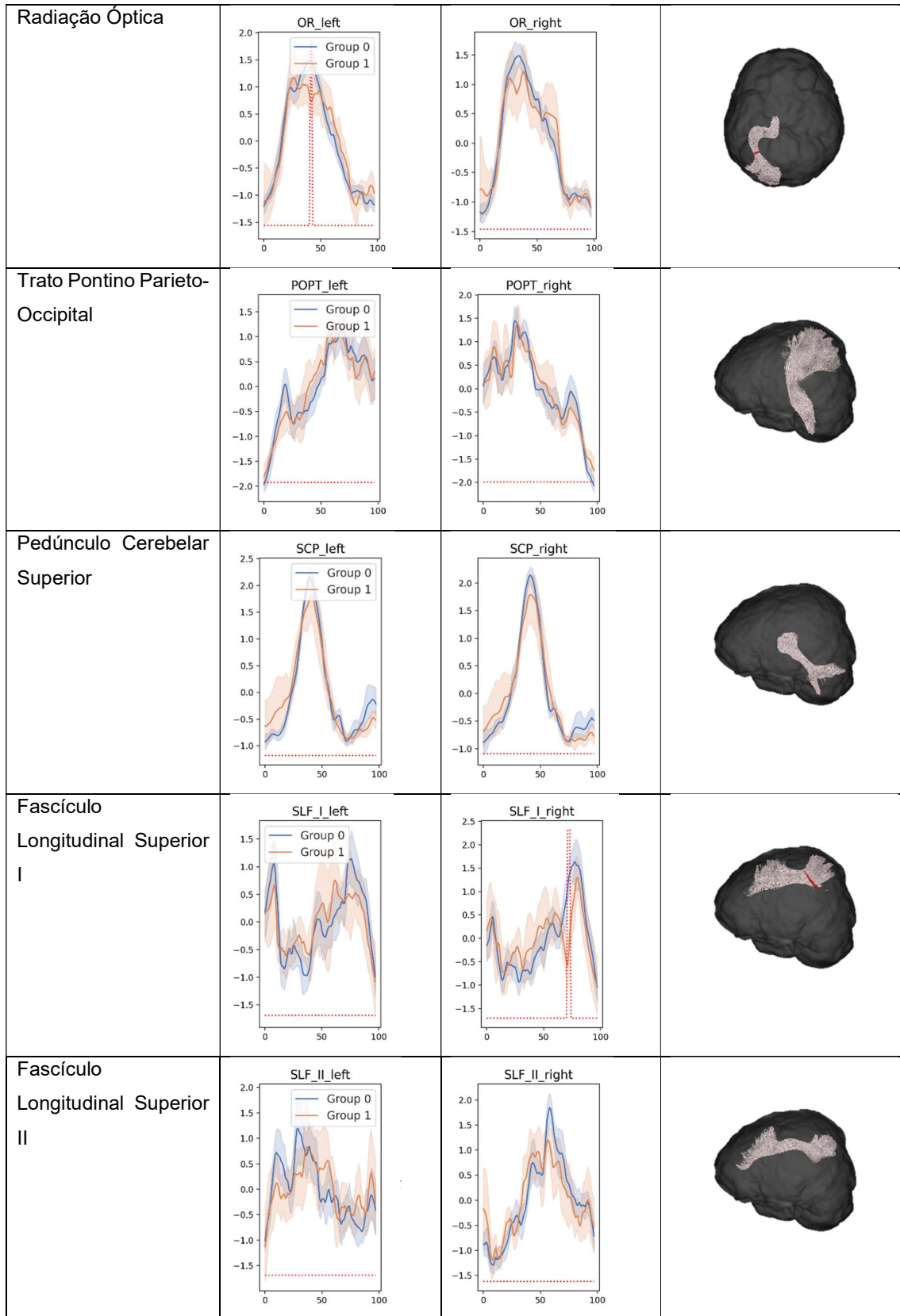
Quadro 3. Perfil tratométrico do comprimento de pico dos feixes de fibras segmentados pelo Tractseg

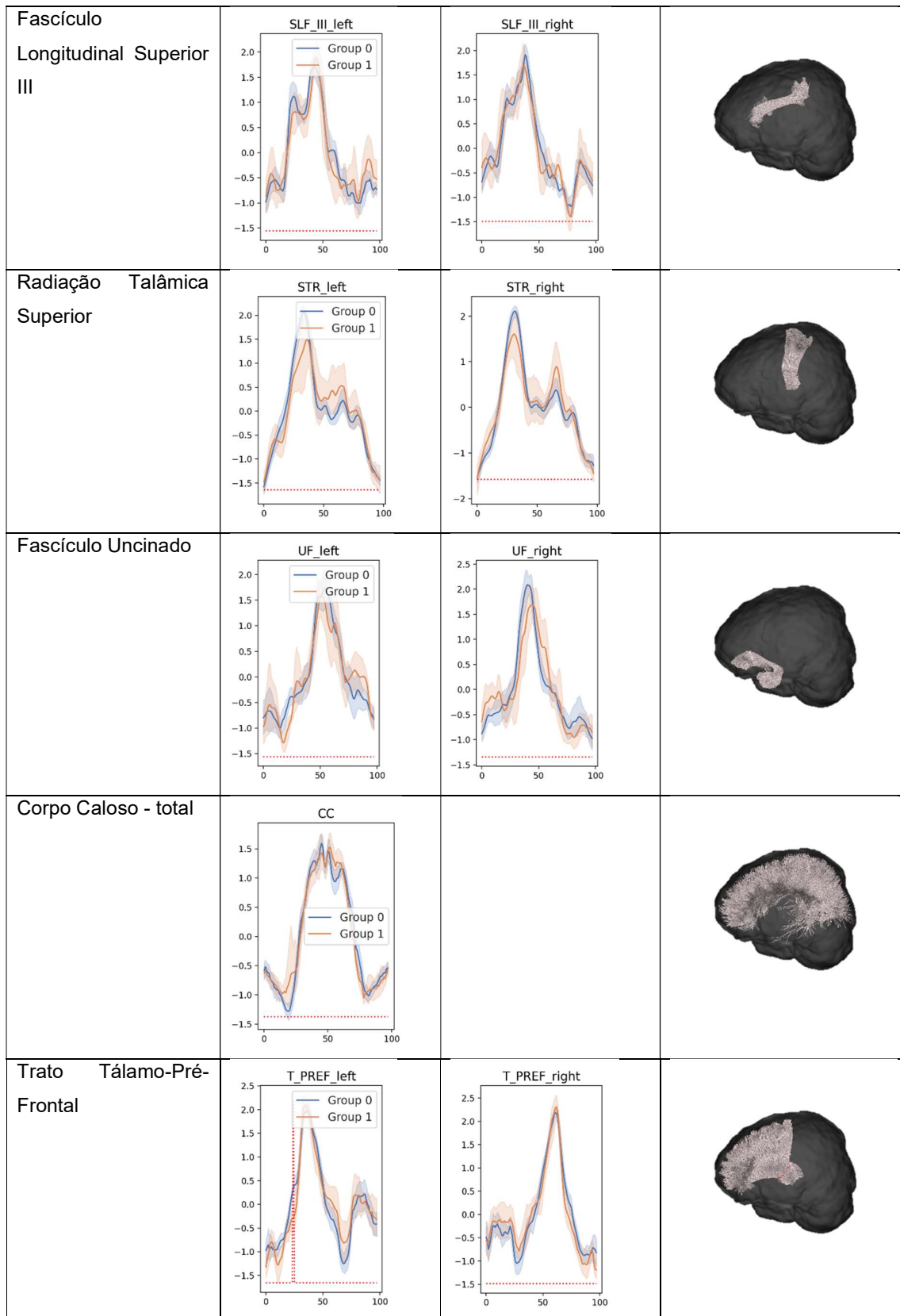
Trato	Esquerdo ou trato não bilateral	Direito	Reconstrução tridimensional
Fascículo Arqueado			
Radiação Talâmica Anterior			
Comissura Anterior			
Corpo Caloso (Rostrum)			

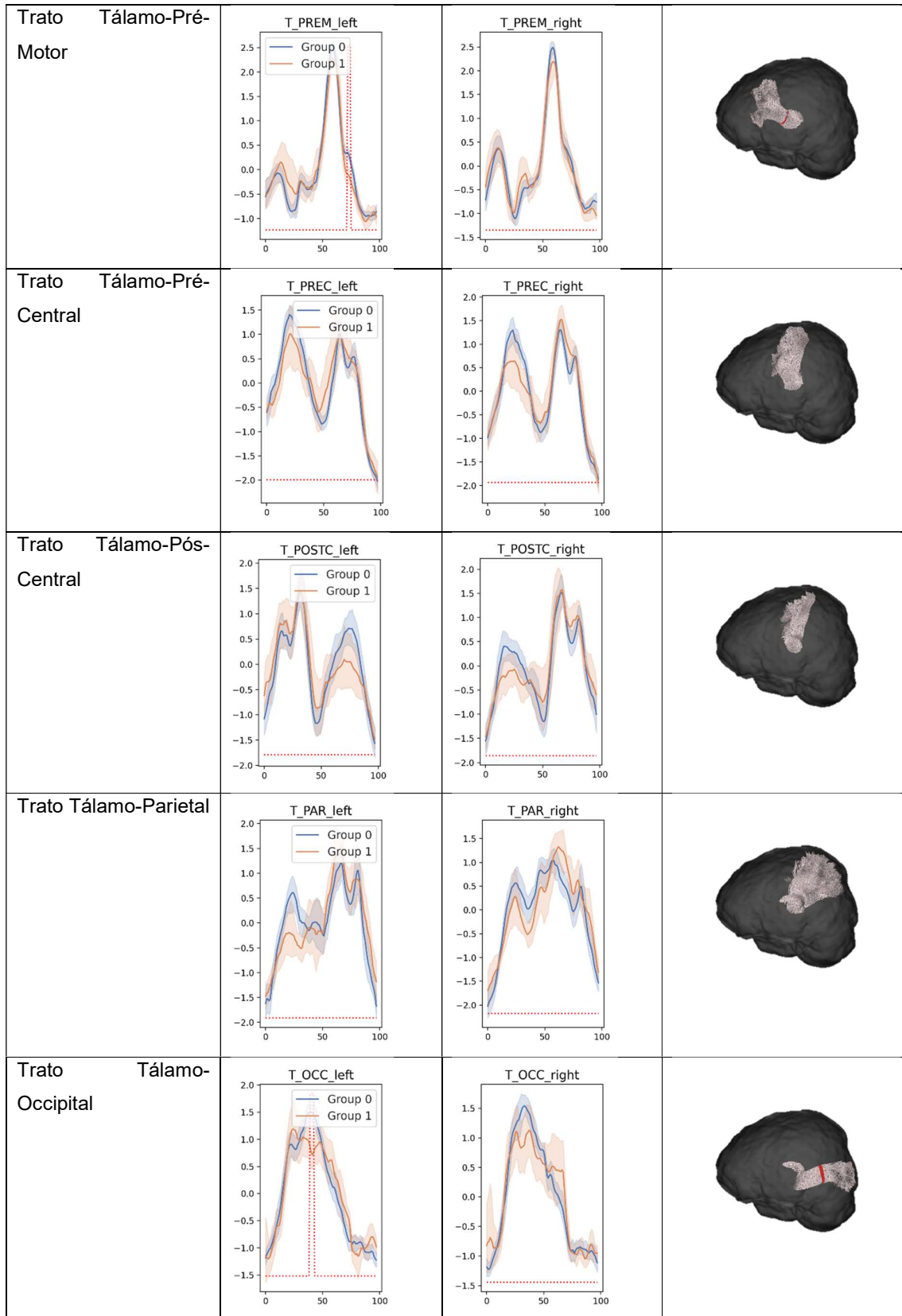


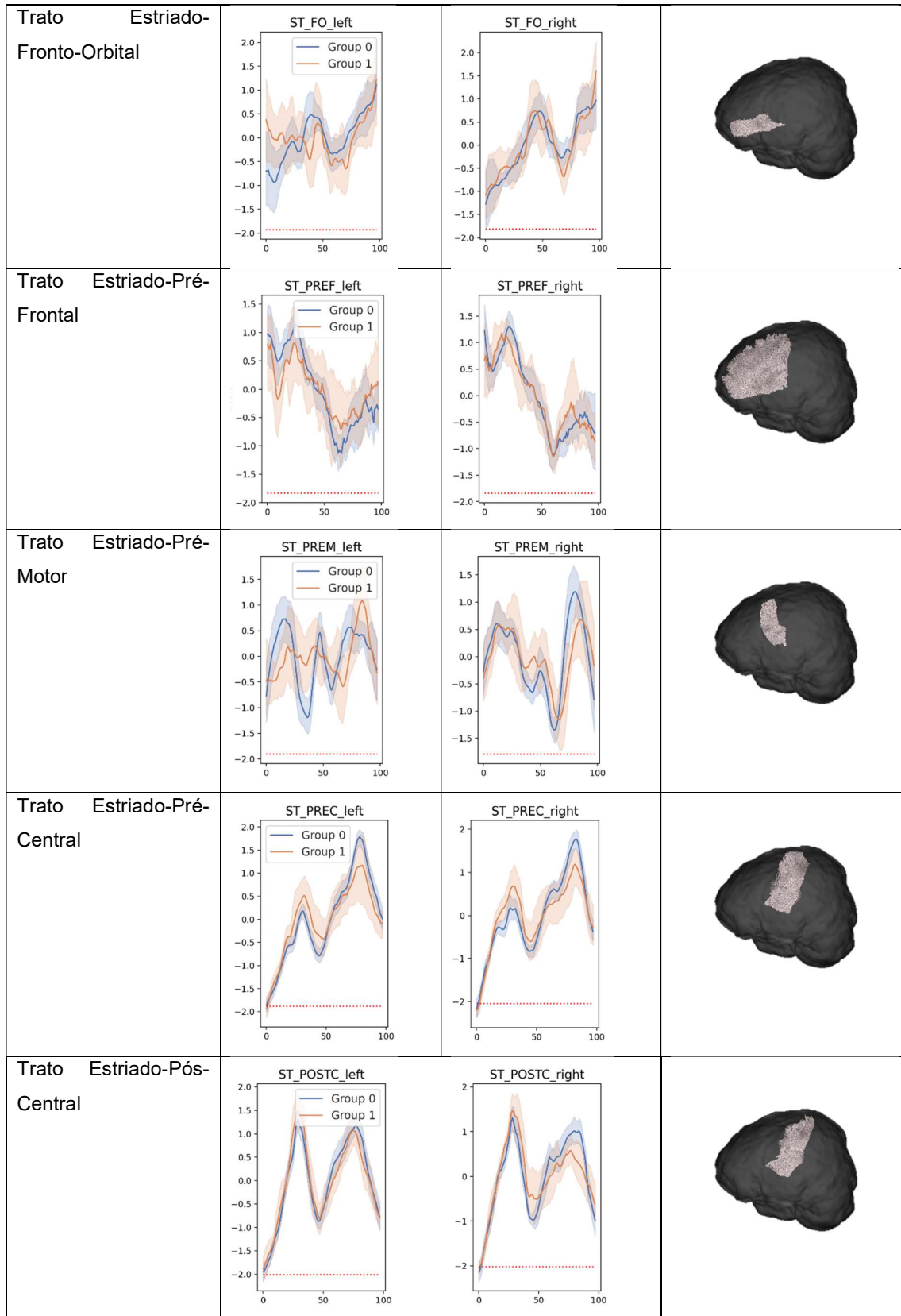


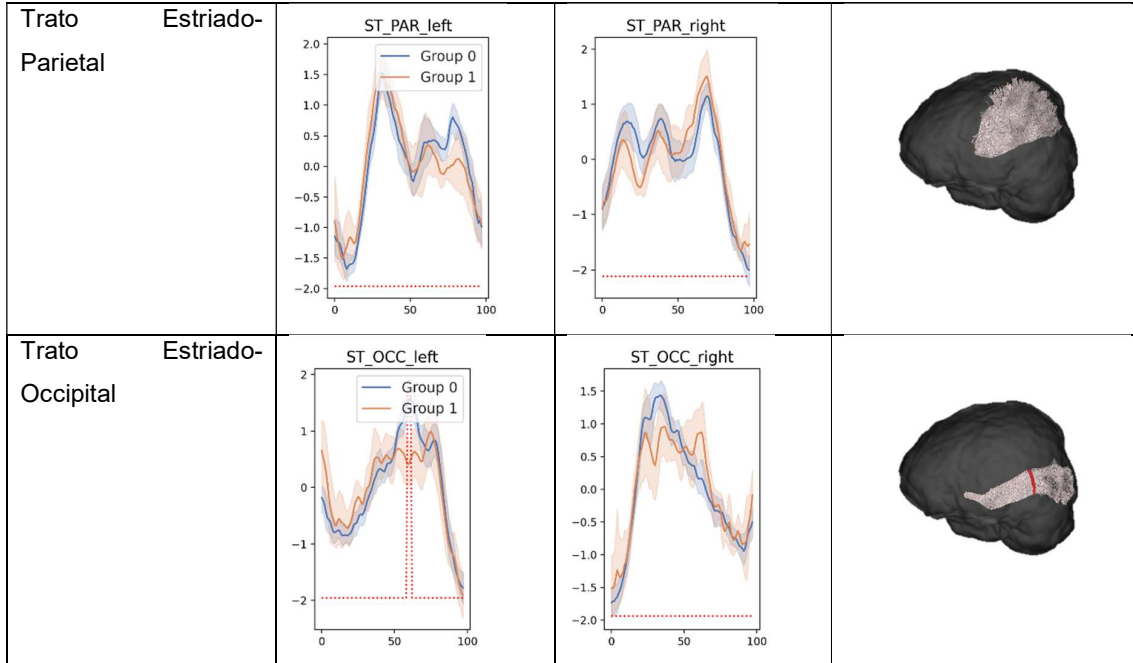












6 DISCUSSÃO

Nesse estudo foi utilizado tratografia por meio de uma nova metodologia de processamento de imagens por difusão (deconvolução esférica restrita e segmentação de feixes por inteligência artificial) para analisar potenciais diferenças qualitativas e topográficas da substância branca entre pacientes com TOC refratário submetidos a CVG e controles pareados por sexo, idade e protocolo de aquisição de imagem. Verificou-se que os paciente com TOC apresentaram segmentos com médias discrepantes aos controles para todas as três métricas avaliadas (FA, MD e PL), e não restritas às regiões envolvidas na clássica via CETC. Apesar disso, não foram observadas diferenças topográficas quanto à distribuição dos tratos ao longo do RACI. Em ambos os grupos há uma importante frequência de fibras provenientes da BA11 na metade ventral do RACI.

Desde o término da década de 1980, uma série de investigações científicas tem oferecido respaldo à hipótese de que o circuito CETC desempenha um papel fundamental no mecanismo patológico do TOC, em especial o córtex orbitofrontal. Esses estudos envolveram a comparação de pacientes diagnosticados com TOC com grupos-controle compostos por indivíduos saudáveis e pacientes com depressão por meio de tomografia por emissão de pósitrons, com o objetivo de investigar possíveis anormalidades nas taxas metabólicas locais de glicose em diversas estruturas cerebrais. (BAXTER *et al.*, 1987). Nos pacientes com TOC, foram identificadas taxas metabólicas substancialmente elevadas no córtex orbitofrontal e nos núcleos caudados. Importante ressaltar que essas elevações metabólicas persistiram mesmo após tratamento farmacológico bem-sucedido.

Adicionalmente, descobertas semelhantes foram corroboradas por meio de técnicas de Ressonância Magnética Funcional em estudos provocativos, nos quais uma ativação considerável foi manifestada em diversas áreas do córtex frontal, englobando o córtex orbitofrontal, frontal superior e pré-frontal dorsolateral, bem como em regiões do córtex temporal e na porção anterior do cíngulo direito (ADLER *et al.*, 2000). Essa maior atividade metabólica parece correlacionar-se com a sintomatologia do TOC (GRAYBIEL; RAUCH, 2000). Embora não tenhamos avaliado a dimensão funcional, os achados tratográficos aqui demonstrados podem facilitar o entendimento fisiopatológico da enfermidade em questão, na medida em que oferece substratos

robustos da anatomia de substancia branca subjacente em pacientes com TOC refratário submetidos à CVG.

A segmentação do RACI de acordo com a conectividade frontal do presente estudo difere, de certa forma, daquela descrita previamente (NANDA *et al.*, 2017). O referido trabalho, avaliando a conectividade da cápsula interna por meio da investigação das radiações fronto-talâmicas, encontrou conexões apenas com as áreas cerebrais BA06 (área motora suplementar), BA08 (áreas frontais relacionadas aos movimentos dos olhos), BA09 (córtex pré-frontal medial e dorsolateral), BA10 (córtex pré-frontal rostral), BA11 (córtex orbitofrontal), BA46 (córtex pré-frontal dorsolateral) e BA47 (pars orbitalis) (NANDA *et al.*, 2017). Fundamentados nesse antecedente e para fins comparativos, restringimos nossa investigação de conectividade do RACI a essas áreas cerebrais frontais. Nossos achados demonstram uma maior área de predominância de BA11 no RACI (metade ventral do RACI). Esse dado está em consonância com os estudos funcionais que apontam para grande relevância dessa região na fisiopatologia do TOC.

Apesar de haver semelhanças metodológicas, é importante ressaltar que utilizamos deconvolução esférica como técnica de processamento da imagem de difusão, substancialmente diferente dos modelos ITD comumente utilizados até então. No ITD, cada voxel contém um tensor de difusão, que descreve, em última instância, a direção preferencial, que é a resultante do conjunto de fibras que compõe aquela unidade de volume. Nos métodos por deconvolução esférica, cada voxel contém a fDOF, que descreve a probabilidade de encontrar uma fibra nervosa em diferentes direções (TOURNIER; CALAMANTE; CONNELLY, 2013). Essa abordagem garante uma melhor precisão e robustez na análise dos dados, em comparação com modelos ITD (DELL'ACQUA; TOURNIER, 2019; JEURISSEN *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2012, 2013, 2015; TOURNIER *et al.*, 2004, 2008, 2019; TOURNIER; CALAMANTE; CONNELLY, 2007, 2012, 2013). Em outras palavras, enquanto a ITD oferece dados sobre a anisotropia média em um dado voxel, os métodos por deconvolução esférica, através da fDOF, fornecem informações sobre a organização de fibras nervosas em várias direções.

A grande participação do córtex orbitofrontal já havia sido documentada em algoritmo determinístico (DE OLIVEIRA SANTOS *et al.*, 2019). Apesar das semelhanças metodológicas, as diferenças de segmentação do RACI no nosso trabalho em relação ao estudo mencionado anteriormente (NANDA *et al.*, 2017)

poderiam ser creditadas principalmente aos diferentes algoritmos de processamento de difusão (DER em vez de ITD) e não somente às diferenças amostrais. A superioridade do método DER na distinção de fibras separadas mesmo por pequenos ângulos (DELL'ACQUA; TOURNIER, 2019) pode resultar em diferenças substanciais no rastreamento de fibras e, portanto, na conectividade de uma estrutura. Apesar de não invalidar os estudos anteriores com ITD (BALDERMANN *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA SANTOS *et al.*, 2019; GAN *et al.*, 2017; KOCH *et al.*, 2014; NANDA *et al.*, 2017; RADUA *et al.*, 2014; SZESZKO *et al.*, 2005; ZHANG *et al.*, 2021), uma tecnologia emergente, como a tratografia por DER, abre um novo horizonte de estudo e pode favorecer um melhor entendimento fisiopatológico, diagnóstico e prognóstico.

Quando analisamos a representação no RACI da conectividade de cada uma das áreas de Brodmann avaliadas por meio dos mapas de densidade, observamos que BA11 e 47 têm distribuição predominantemente ventral, que BA06 e BA08 estão localizadas dorsalmente, e que BA09, BA10 e BA46 têm distribuição craniocaudal intermediária, sendo BA46 com tendência de distribuição mais lateral. A observação dos centros de massa dos mapas de densidade demonstram que eles estão distribuídos preferencialmente ao longo de um eixo que vai de uma posição pósterosupero-lateral (B06), para uma região antero-infero-medial (B11). No que se refere ao trajeto, as fibras têm um percurso, de anterior para posterior, descendente medial. Dessa forma, alvos planejados em cortes coronais mais próximos da comissura anterior tendem a ter feixes de fibras mais compactos e mais ventrais.

Poderíamos generalizar afirmando que há uma tendência de fibras proveniente de regiões corticais anteriores e ventrais terem uma localização mais ventral no RACI, ao passo que aquelas áreas corticais mais dorsocaudais tendem a originar fibras de posição mais dorsal no RACI. Estudos experimentais em macacos, além de validarem as técnicas de tratografia, sugerem essa organização dos tratos ao longo do RACI em um gradiente dorsoventral bem definido (COIZET *et al.*, 2017; JBABDI *et al.*, 2013; SAFADI *et al.*, 2018). Apesar do trajeto não linear, os feixes de fibras não alteram suas posições relativas a outros feixes, mantendo sua organização dorsoventral (BALDERMANN *et al.*, 2021; NANDA *et al.*, 2017; SAFADI *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2021).

As intervenções neurocirúrgicas para TOC têm como alvo atualmente justamente o RACI devido à sua relevância na fisiopatologia da doença. A capsulotomia anterior demonstra comumente uma taxa de resposta entre 45 e 65% (KONDZIOLKA; FLICKINGER; HUDAK, 2011; LOPES *et al.*, 2014b; MIGUEL *et al.*,

2019; RÜCK *et al.*, 2008) No caso da CVG, já foi demonstrado que lesões muito amplas tendem a trazer muitos efeitos colaterais(RÜCK *et al.*, 2008). A técnica “double-shot” tende a ser a mais utilizada(MIGUEL *et al.*, 2019), por ter uma taxa de resposta adequada com níveis aceitáveis de efeitos adversos. Com o intuito de minimizar adicionalmente os efeitos adversos, um grupo descreveu 80% de resposta com técnica “single-shot” (SHEEHAN *et al.*, 2013), tendo como alvo apenas a região mais ventral do RACI. Quando avaliamos um plano de CVG à luz da segmentação tratográfica do RACI, observamos que a região correspondente à BA11 é incluída no tratamento com técnica “double-shot”, e subtratada na variante “single-shot”. Parece plausível priorizar a técnica mais abrangente, dada a relevância do córtex orbitofrontal. Apesar da impressionante resposta descrita na modalidade “single-shot”, provavelmente se tratou de um benefício da pequena amostra. Não parece representar o efeito esperado em estudos mais abrangentes. Seguindo ainda essa linha de raciocínio, a frequente distribuição das fibras provenientes do córtex orbitofrontal não restritas à porção mais ventral do RACI poderia explicar a resposta não adequada do tratamento em alguns pacientes tratados com CVG “single-shot”. O córtex orbitofrontal representa a principal área da região ventral do RACI, e, portanto, parece ser o principal alvo da CVG em termos de conectividade.

As conclusões a respeito da distribuição topográfica das fibras no presente estudo obtidas por meio de tratografia por deconvolução esférica são consistentes com os dados presentes na literatura. Axônios de regiões corticais ventrais (córtex pré-frontal ventromedial e córtex orbitofrontal) ocupam a porção mais ventral da cápsula interna. Em contraste, axônios de regiões corticais dorsais e laterais (córtex pré-frontal ventrolateral, córtex pré-frontal dorsolateral, córtex cingulado anterior dorsal e córtex pré-frontal dorsomedial) ocupam na cápsula interna uma posição dorsal e lateral e se deslocam ventralmente (BALDERMANN *et al.*, 2021; NANDA *et al.*, 2017; SAFADI *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2021). Essas posições refletem uma tendência topográfica e não uma localização precisa.

Como não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere às coordenadas estereotáticas dos centros de massa, é plausível se concluir que o TOC nesse perfil de pacientes não parece influenciar na distribuição topográfica dos feixes de fibra. Isso tem uma repercussão prática importante. Fortalece a possibilidade de extensão dos resultados dos estudos em pacientes normais para

aqueles com TOC, pelo menos no que tange à topografia de distribuição das fibras brancas.

Quando avaliamos diferenças por lateralidade, todas as áreas apresentaram o centro de massa do lado direito com a coordenada x aproximadamente 1 mm mais lateral que o hemisfério correspondente esquerdo. Ademais, a amostra não apresenta um grau de dispersão elevado, de sorte que esses valores médios poderiam servir de referencial para planejamento de abordagens estereotáticas. No entanto, um estudo espanhol (BARCIA *et al.*, 2019) demonstrou de forma elegante uma correlação direta entre a interação funcional-anatomica e a taxa de respondedores à terapia cirúrgica. O presente estudo não realizou avaliação da dimensão funcional, focando apenas na dimensão anatomica de distribuição das fibras brancas, bem como conectividade do RACI. Alvos definidos a depender das idiosincrasias no que tange à distribuição de fibras poderiam otimizar as taxas de resposta. A existência de certa variabilidade entre os sujeitos, também já foi descrita anteriormente com outros métodos tractográficos (NANDA *et al.*, 2017; SAFADI *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2021) permite presumir a possibilidade de uma individualização do tratamento por meio da implementação de protocolos de abordagem “sob medida”. Tal estratégia envolveria a realização de tractografia pré-operatória a fim de definir um direcionamento específico e personalizado do tratamento.

Nesse estudo, consideramos três métricas das imagens de difusão (MD, FA e PL). O MD revela a difusão molecular média em um voxel, enquanto a FA é um índice normalizado que indica a quão anisotrópica é a difusão em uma unidade de volume (CLARK *et al.*, 2011). Já PL é uma métrica própria da DER e mensura o comprimento do pico da fDOF de um voxel (DELL’ACQUA; TOURNIER, 2019). Em conjunto, essas métricas funcionam como uma caracterização numérica da microestrutura de fibras brancas, celulares e extracelulares. Embora a FA, por exemplo, possa ser considerada um marcador da integridade da substância branca (KOCHUNOV *et al.*, 2007), diferenças médias entre grupos não significa necessariamente não integridade de uma via, mas simplesmente diferenças qualitativas entre os grupos no que se refere à composição das fibras brancas. Em suma, são métricas sensíveis à neuropatologia em suas diversas formas, bem como simples diferenças anatômicas na conectividade (O’DONNELL; PASTERNAK, 2015).

É necessário por em perspectiva também que a interpretação das métricas escalares das imagens de difusão é complexa pois carecem de especificidade. A FA

pode ser influenciada por fatores como necrose, edema, gliose, inflamação, alterações de mielinização, ou mesmo um aumento na conectividade de fibras cruzadas (JONES; KNÖSCHE; TURNER, 2013; O'DONNELL; PASTERNAK, 2015). A MD é afetada pela geometria do tecido, com valores mais baixos em áreas de configuração complexa de fibras (VOS *et al.*, 2012). Outro fator relevante é a discrepância escalar. A mensuração das métricas de difusão é feita em milímetros, o que é ordens de grandeza maior do que a escala das estruturas anatômicas subjacentes (axônios) que são medidos em micrômetros. Ou seja, são métricas que representam médias de relativamente grandes volumes de estruturas celulares e, portanto, não são específicos.

Uma alternativa metodológica para análise dos feixes de fibras é o perfil tratométrico. Nesse método, um trato é dividido em partes iguais, e uma métrica específica é quantificada para cada uma delas. Essas medidas são representadas em um gráfico, onde cada segmento do feixe é mapeado no eixo das abscissas, e a métrica correspondente é representada no eixo das ordenadas. Vale destacar que o perfil tratométrico tende a ser constante para cada trato e demonstra uma notável consistência entre indivíduos (YEATMAN *et al.*, 2012). Dessa forma, ao comparar dois grupos, podemos identificar diferenças no perfil tratométrico potencialmente atribuíveis à enfermidade estudada.

Há uma enorme variabilidade entre os estudos de fibras brancas em pacientes com TOC (GAN *et al.*, 2017; KOCH *et al.*, 2014; MAZIERO *et al.*, 2021; RADUA *et al.*, 2014; SZESZKO *et al.*, 2005). A estratégia de análise de perfil tratométrico aliada a um método robusto e automatizado de segmentação de tratos com alta reprodutibilidade, pode trazer vantagens quanto a replicabilidade de um experimento e mesmo facilitação da cooperação entre diferentes centros.

Utilizamos nesse trabalho a rede neural Tractseg (WASSERTHAL; NEHER; MAIER-HEIN, 2018). Trata-se de uma alternativa com um nível de reprodutibilidade superior entre os pares, além de favorecer uma menor susceptibilidade a ruído do que os métodos tradicionais, sem a variabilidade interoperador inerente a outros métodos de rastreamento de fibras (WASSERTHAL *et al.*, 2019, 2020). A aplicação da inteligência artificial (em especial das redes neurais convolucionais) em processos laboriosos e de difícil padronização (YU; BEAM; KOHANE, 2018), como é o caso da segmentação de estruturas, é uma forma de aliar os benefícios da análise específica por trato com a abrangência dos estudos de cérebro inteiro.

A hipótese atualmente mais amplamente aceita sugere que a disfunção do circuito CETC está associada às manifestações clínicas do TOC (GRAYBIEL; RAUCH, 2000). Essa disfunção ocorreria devido a um desequilíbrio entre os mecanismos excitatórios e inibitórios dentro do circuito e não necessariamente de uma disfunção ou lesão específica de uma área cerebral (RICHTER; RAMOS, 2018). Assim, a maioria dos estudos se concentra na avaliação de métricas em difusão justamente dos tratos envolvidos na via CETC (MAZIERO *et al.*, 2021). No entanto, identificamos diferenças entre os grupos TOC e controle em pelo menos um segmento do perfil tratométrico para todas as métricas consideradas (FA, MD e PL) em tratos difusamente distribuídos em ambos os hemisférios e não restritos à via CETC. Dessa forma, acredita-se que alterações em outros circuitos também têm influência no TOC (HAZARI; NARAYANASWAMY; VENKATASUBRAMANIAN, 2019; MAZIERO *et al.*, 2021; SHEPHARD *et al.*, 2021).

Na presente amostra, evidenciamos divergências estatisticamente significantes na FA, mesmo após correção para múltiplos testes, em quase 10% dos tratos segmentados. Excetuando o fascículo fronto-occipital à esquerda, todos os demais localizados no hemisfério direito. Para fins comparativos, a literatura tem dados extremamente variados (BOLLETTINI *et al.*, 2018; RADUA *et al.*, 2014; SZESZKO *et al.*, 2005), mesmo porque os estudos utilizam diferentes técnicas e participantes de perfis variados quanto ao uso de medicações e evolução da doença. Este é o primeiro trabalho utilizando DER associada a segmentação automática no estudo desse perfil de pacientes com TOC.

MD e PL são métricas não exploradas na maioria dos trabalhos. Houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto a MD em 12 (16,6%) dos tratos, e em 5 (6,9%) quando consideramos PL. No caso dos perfis tratométricos com MD, assim como para FA, a maioria dos tratos alterados também estavam no hemisfério direito. Já o PL, Excetuando o fascículo longitudinal superior, todos os tratos com segmentos apresentando discrepâncias estavam localizados à esquerda. Diante desses achados, é possível hipotetizar que o TOC poderia ser uma representação dessas manifestações clínicas de uma doença relacionada a anomalias estruturais na substância branca, como alterações segmentares de mielinização, por exemplo. No entanto, os mecanismos subjacentes a essas alterações tratométricas não são plenamente compreendidos. Pela não especificidade das métricas da difusão, outras hipóteses igualmente críveis poderiam ser formuladas.

Por exemplo, é possível também sugerir que o tratamento farmacológico, alterações de conectividade neuronal, ou mesmo diferentes densidades de células gliais poderiam justificar as alterações na imagem por difusão. É necessário considerar que o tratamento farmacológico e mesmo o curso natural da doença podem modificar as métricas de difusão (BOLLETTINI *et al.*, 2018; HAZARI; NARAYANASWAMY; VENKATASUBRAMANIAN, 2019; SAGARWALA; NASRALLAH, 2020; ZHANG *et al.*, 2021). Nossa amostra de TOC é composta por indivíduos altamente refratários e, por definição, tratados com múltiplas drogas.

É importante esclarecer que as técnicas de tractografia são eminentemente modalidades de estudo anatômico de fibras branca e não representam funcionalidade. Além disso, há evidência de que a arquitetura da substância branca é dinâmica (LEBEL *et al.*, 2012). Não identificamos alterações de distribuição topográficas entre TOC e controles, no entanto há diferenças estruturais evidenciadas nos perfis tractométricos. Com os presentes dados, não é possível presumir as implicações clínicas dessas alterações. Estudos longitudinais poderiam esclarecer se essas alterações são marcadores da doença, se teriam relação de causalidade ou mesmo o quão dinâmicas são ao longo do tempo.

Uma outra limitação que deve ser levada em consideração é o fato de termos dividido as regiões corticais de acordo com as áreas de Brodmann. Embora esse método seja replicável, está baseado na citoarquitetura e não corresponde necessariamente a uma divisão funcional. Isso pode limitar a validação clínica da segmentação do RACI aqui demonstrada. Além disso, por questões metodológicas, embora um dado voxel seja creditado a uma área de Brodmann, ele também apresenta conectividade com outras áreas em grau variado. As cores na imagem representam apenas a área com maior número de conexões com aquele voxel e não denota uma relação de pertencimento, tampouco exclusividade.

É importante salientar as limitações inerentes aos estudos observacionais, as quais podem restringir a validação externa desse trabalho. Temos pacientes de apenas dois centros de um mesmo país. Além disso, o grupo de indivíduos com TOC consistia de sujeitos altamente refratários. A generalização desses dados para a população global de pacientes com TOC deve ser realizada com extrema cautela. A possibilidade de as alterações estruturais observadas serem provocadas pela cronicidade da doença e pelo uso de múltiplas drogas não pode e nem deve ser descartada.

Esse estudo auxilia no entendimento topográfico das fibras brancas nos pacientes com TOC candidatos à CVG e pode representar um passo adiante no que tange à possibilidade de individualização dos tratamentos cirúrgicos do TOC. O uso de uma técnica de rastreamento de fibras mais robusta tende a trazer resultados eventualmente diferentes do conhecimento construído com o modelo ITD. Uma perspectiva futura é o cruzamento entre os dados da tractografia com o método DER e a resposta ao tratamento. Em outras palavras, avaliar a correlação entre a conectividade da área tratada cirurgicamente avaliada pelo modelo DER e o grau de resposta clínica dos pacientes, estratificado-se a análise pelas dimensões clínicas do TOC.

7 CONCLUSÕES

- Apesar da aparente similaridade quanto à distribuição topográfica, os pacientes com TOC refratário submetidos a CVG, quando comparados ao grupo controle, apresentaram discrepâncias no que tange ao perfil tratométrico;
- Pacientes com TOC refratário submetidos a GVC apresentam, na comparação com o grupo controle, diferenças estatisticamente significantes na média das métricas consideradas (FA, MD e PL) em segmentos de tratos difusamente distribuídos em ambos os hemisférios e não restritos à via CETC;
- Quanto à conectividade do RACI, as áreas 11 e 47 têm distribuição predominantemente ventral. BA06 e BA08 estão localizadas dorsalmente no RACI e BA09, BA10 e BA46 têm distribuição craniocaudal intermediária, sendo BA46 com distribuição predominantemente lateral;
- Não houve diferença entre os grupos quanto à distribuição topográfica dos tratos provenientes de BA06, BA08, B09, BA10, BA11, BA46 e BA47 ao longo do RACI.

REFERÊNCIAS

ADAM, Y.; MEINLSCHMIDT, G.; GLOSTER, A. T.; LIEB, R. Obsessive-compulsive disorder in the community: 12-month prevalence, comorbidity and impairment. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 47, n. 3, 2012.

ADLER, C. M.; MCDONOUGH-RYAN, P.; SAX, K. W.; HOLLAND, S. K.; ARNDT, S.; STRAKOWSKI, S. M. fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 34, n. 4–5, 2000.

ALEXANDER, D. C.; BARKER, G. J.; ARRIDGE, S. R. Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 48, n. 2, 2002.

ANDERSSON, J. L. R.; SKARE, S.; ASHBURNER, J. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: Application to diffusion tensor imaging. **NeuroImage**, v. 20, n. 2, p. 870–888, 1 out. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14568458/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

ASSAF, Y.; FREIDLIN, R. Z.; ROHDE, G. K.; BASSER, P. J. New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 52, n. 5, 2004.

AVANTS, B. B.; TUSTISON, N. J.; SONG, G.; COOK, P. A.; KLEIN, A.; GEE, J. C. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. **NeuroImage**, v. 54, n. 3, 2011.

BALDERMANN, J. C.; MELZER, C.; ZAPF, A.; KOHL, S.; TIMMERMANN, L.; TITTEMEYER, M.; HUYS, D.; VISSER-VANDEWALLE, V.; KÜHN, A. A.; HORN, A.; KUHN, J. Connectivity Profile Predictive of Effective Deep Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 85, n. 9, p. 735–743, 1 maio 2019.

BALDERMANN, J. C.; SCHÜLLER, T.; KOHL, S.; VOON, V.; LI, N.; HOLLUNDER, B.; FIGEE, M.; HABER, S. N.; SHETH, S. A.; MOSLEY, P. E.; HUYS, D.; JOHNSON, K. A.; BUTSON, C.; ACKERMANS, L.; BOUWENS VAN DER VLIS, T.; LEENTJENS, A. F. G.; BARBE, M.; VISSER-VANDEWALLE, V.; KUHN, J.; HORN, A. **Connectomic Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder** *Biological Psychiatry* Elsevier Inc., 15 nov. 2021.

BARCIA, J. A.; AVECILLAS-CHASÍN, J. M.; NOMBELA, C.; ARZA, R.; GARCÍA-ALBEA, J.; PINEDA-PARDO, J. A.; RENESES, B.; STRANGE, B. A. Personalized striatal targets for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. **Brain Stimulation**, v. 12, n. 3, p. 724–734, 1 maio 2019.

BARTLETT, J.; CHARLES, S. Power to the People: A Beginner's Tutorial to Power Analysis using jamovi. **Meta-Psychology**, v. 6, 2022.

BASSER, P. J.; MATTIELLO, J.; LEBIHAN, D. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. **Journal of Magnetic Resonance, Series B**, v. 103, n. 3, 1994.

BAXTER, L. R.; PHELPS, M. E.; MAZZIOTTA, J. C.; GUZE, B. H.; SCHWARTZ, J. M.; SELIN, C. E. Local Cerebral Glucose Metabolic Rates in Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparison With Rates in Unipolar Depression and in Normal Controls. **Archives of General Psychiatry**, v. 44, n. 3, 1987.

BEAULIEU, C. **The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review***NMR in Biomedicine*2002.

BEHRENS, T. E. J.; BERG, H. J.; JBABDI, S.; RUSHWORTH, M. F. S.; WOOLRICH, M. W. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? **NeuroImage**, v. 34, n. 1, p. 144–155, 1 jan. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070705/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

BENZINA, N.; MALLET, L.; BURGUIÈRE, E.; N'DIAYE, K.; PELISSOLO, A. **Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder***Current Psychiatry Reports*2016.

BLANCO-VIEIRA, T.; RADUA, J.; MARCELINO, L.; BLOCH, M.; MATAIX-COLS, D.; ROSÁRIO, M. C. do. The genetic epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, 28 jun. 2023. Disponível em: <[pmc/articles/PMC10307810/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41103078/)>. Acesso em: 27 jul. 2023.

BOLLETTINI, I.; MAZZA, M. G.; MUZZARELLI, L.; DALLASPEZIA, S.; POLETTI, S.; VAI, B.; SMERALDI, E.; BENEDETTI, F. White matter alterations associate with onset symptom dimension in obsessive-compulsive disorder. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 72, n. 1, 2018.

BOURNE, S. K.; ECKHARDT, C. A.; SHETH, S. A.; ESKANDAR, E. N. **Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: Effects upon cells and circuits***Frontiers in Integrative Neuroscience*14 jun. 2012.

BROWN, L. T.; MIKELL, C. B.; YOUNGERMAN, B. E.; ZHANG, Y.; MCKHANN, G. M.; SHETH, S. A. **Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: A systematic review of observational studies***Journal of Neurosurgery*American Association of Neurological Surgeons, 1 jan. 2016.

CANNISTRARO, P. A.; MAKRIS, N.; HOWARD, J. D.; WEDIG, M. M.; HODGE, S. M.; WILHELM, S.; KENNEDY, D. N.; RAUCH, S. L. A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder. **Depression and Anxiety**, v. 24, n. 6, 2007.

CLARK, K. A.; NUECHTERLEIN, K. H.; ASARNOW, R. F.; HAMILTON, L. S.; PHILLIPS, O. R.; HAGEMAN, N. S.; WOODS, R. P.; ALGER, J. R.; TOGA, A. W.; NARR, K. L. Mean diffusivity and fractional anisotropy as indicators of disease and genetic liability to schizophrenia. **Journal of Psychiatric Research**, v. 45, n. 7, 2011.

COIZET, V.; HEILBRONNER, S. R.; CARCENAC, C.; MAILLY, P.; LEHMAN, J. F.; SAVASTA, M.; DAVID, O.; DENIAU, J. M.; GROENEWEGEN, H. J.; HABER, S. N. Organization of the anterior limb of the internal capsule in the rat. **Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 10, 2017.

CONTURO, T. E.; LORI, N. F.; CULL, T. S.; AKBUDAK, E.; SNYDER, A. Z.; SHIMONY, J. S.; MCKINSTRY, R. C.; BURTON, H.; RAICHLER, M. E. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, n. 18, 1999.

COTTRAUX, J.; BOUVARD, M. A.; MILLIERY, M. Combining Pharmacotherapy with cognitive-behavioral interventions for obsessive-compulsive disorder. **Cognitive behaviour therapy**, v. 34, n. 3, p. 185–192, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16201063/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

DELL'ACQUA, F.; TOURNIER, J. D. **Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why?** *NMR in Biomedicine* 2019.

DELL'OSSO, B.; BENATTI, B.; NICOLINI, H.; LANZAGORTA, N.; PALAZZO, M. C.; MARAZZITI, D.; HOLLANDER, E.; FINEBERG, N.; STEIN, D. J.; PALLANTI, S.; VAN AMERINGEN, M.; LOCHNER, C.; HRANOV, G.; KARAMUSTAFALIOGLU, O.; HRANOV, L.; MENCHON, J. M.; ZOHAR, J.; DENYS, D. CHILDHOOD, ADOLESCENT AND ADULT AGE AT ONSET AND RELATED CLINICAL CORRELATES IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER: A REPORT FROM THE INTERNATIONAL COLLEGE OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDERS (ICOCs). **European Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 6, 2017.

DE OLIVEIRA SANTOS, B. F.; GORGULHO, A.; SARAIVA, C. W. C.; LOPES, A. C.; RIBEIRO GOMES, J. G.; PÁSSARO, A. M.; HOEXTER, M. Q.; MIGUEL, E. C.; DE SALLES, A. A. F. Understanding gamma ventral capsulotomy: Potential implications of diffusion tensor image tractography on target selectivity. **Surgical Neurology International**, v. 10, 2019.

FETTES, P.; SCHULZE, L.; DOWNAR, J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Orbitofrontal Cortex: Promising Therapeutic Targets in Psychiatric Illness. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 11, 27 abr. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496402/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

FONOV, V.; EVANS, A.; MCKINSTRY, R.; ALMLI, C.; COLLINS, D. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. **NeuroImage**, v. 47, 2009.

FOUCHE, J. P.; DU PLESSIS, S.; HATTINGH, C.; ROOS, A.; LOCHNER, C.; SORIANO-MAS, C.; SATO, J. R.; NAKAMAE, T.; NISHIDA, S.; KWON, J. S.; JUNG, W. H.; MATAIX-COLS, D.; HOEXTER, M. Q.; ALONSO, P.; DE WIT, S. J.; VELTMAN, D. J.; STEIN, D. J.; VAN DEN HEUVEL, O. A. Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: Multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. **British Journal of Psychiatry**, v. 210, n. 1, 2017.

FRANK, L. R. Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 47, n. 6, 2002.

GAN, J.; ZHONG, M.; FAN, J.; LIU, W.; NIU, C.; CAI, S.; ZOU, L.; WANG, Y.; WANG, Y.; TAN, C.; CHAN, R. C. K.; ZHU, X. Abnormal white matter structural connectivity in adults with obsessive-compulsive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 7, n. 3, 2017.

GILBERT, A. R.; PHILLIPS, M. L.; NUTCHE, J.; DIWADKAR, V.; KESHAVAN, M. S.; MATAIX-COLS, D. Neural correlates of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder (OCD): A voxel-based morphometry (VBM) study. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 8, 2006.

GOMES, J. G. R.; GORGULHO, A. A.; DE OLIVEIRA LÓPEZ, A.; SARAIVA, C. W. C.; DAMIANI, L. P.; PÁSSARO, A. M.; SALVAJOLI, J. V.; DE OLIVEIRA SIQUEIRA, L.; SALVAJOLI, B. P.; DE SALLES, A. A. F. The role of diffusion tensor imaging tractography for Gamma Knife thalamotomy planning. **Journal of neurosurgery**, v. 125, p. 129–138, 1 dez. 2016.

GOODMAN, W. K.; PRICE, L. H.; RASMUSSEN, S. A.; MAZURE, C.; FLEISCHMANN, R. L.; HILL, C. L.; HENINGER, G. R.; CHARNEY, D. S. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, Use, and Reliability. **Archives of General Psychiatry**, v. 46, n. 11, 1989.

GOUVÊA, F.; LOPES, A.; GREENBERG, B.; CANTERAS, M.; TAUB, A.; MATHIS, M.; MIGUEL, E. Response to sham and active gamma ventral capsulotomy in otherwise intractable obsessive-compulsive disorder. **Stereotactic and functional neurosurgery**, v. 88, n. 3, p. 177–182, maio 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20431329/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

GRAYBIEL, A. M.; RAUCH, S. L. **Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder** *Neuron* 2000.

GREENBERG, B. D.; RAUCH, S. L.; HABER, S. N. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 317–336, jan. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19759530/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

HARRIS, C. R.; MILLMAN, K. J.; VAN DER WALT, S. J.; GOMMERS, R.; VIRTANEN, P.; COURNAPEAU, D.; WIESER, E.; TAYLOR, J.; BERG, S.; SMITH, N. J.; KERN, R.; PICUS, M.; HOYER, S.; VAN KERKWIJK, M. H.; BRETT, M.; HALDANE, A.; DEL RÍO,

J. F.; WIEBE, M.; PETERSON, P.; GÉRARD-MARCHANT, P.; SHEPPARD, K.; REDDY, T.; WECKESSER, W.; ABBASI, H.; GOHLKE, C.; OLIPHANT, T. E. **Array programming with NumPy** Nature 2020.

HAUPTMAN, J. S.; DESALLES, A. A. F.; ESPINOZA, R.; SEDRAK, M.; ISHIDA, W. Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression. **Neurosurgical Focus**, v. 25, n. 1, 2008.

HAZARI, N.; NARAYANASWAMY, J.; VENKATASUBRAMANIAN, G. **Neuroimaging findings in obsessive-compulsive disorder: A narrative review to elucidate neurobiological underpinnings** Indian Journal of Psychiatry 2019.

HEALY, D. M.; HENDRIKS, H.; KIM, P. T. Spherical Deconvolution. **Journal of Multivariate Analysis**, v. 67, n. 1, p. 1–22, 1 out. 1998. . Acesso em: 8 set. 2023.

HORI, M.; KAMIYA, K.; MURATA, K. **Technical Basics of Diffusion-Weighted Imaging** Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America 2021.

HUA, K.; ZHANG, J.; WAKANA, S.; JIANG, H.; LI, X.; REICH, D. S.; CALABRESI, P. A.; PEKAR, J. J.; VAN ZIJL, P. C. M.; MORI, S. Tract probability maps in stereotaxic spaces: Analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. **NeuroImage**, v. 39, n. 1, 2008.

HUNTER, JOHN D. Matplotlib: A 2D graphics environment. **Computing In Science and Engineering**, v. 9, n. 3, 2007.

JBABDI, S.; LEHMAN, J. F.; HABER, S. N.; BEHRENS, T. E. Human and monkey ventral prefrontal fibers use the same organizational principles to reach their targets: Tracing versus tractography. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 7, 2013.

JENKINSON, M.; BECKMANN, C. F.; BEHRENS, T. E. J.; WOOLRICH, M. W.; SMITH, S. M. Review FSL. **NeuroImage**, v. 62, 2012.

JEURISSEN, B.; TOURNIER, J. D.; DHOLLANDER, T.; CONNELLY, A.; SIJBERS, J. Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. **NeuroImage**, v. 103, p. 411–426, 1 dez. 2014.

JONES, D. K.; KNÖSCHE, T. R.; TURNER, R. **White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI** NeuroImage jun. 2013.

KOCH, K.; REEB, T. J.; RUS, O. G.; ZIMMER, C.; ZAUDIG, M. **Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): A review** Journal of Psychiatric Research Elsevier Ltd, 2014.

KOCHUNOV, P.; THOMPSON, P. M.; LANCASTER, J. L.; BARTZOKIS, G.; SMITH, S.; COYLE, T.; ROYALL, D. R.; LAIRD, A.; FOX, P. T. Relationship between white

matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: Tract-based spatial statistics study of aging. **NeuroImage**, v. 35, n. 2, 2007.

KONDZIOLKA, D.; FLICKINGER, J. C.; HUDAK, R. Results following gamma knife radiosurgical anterior capsulotomies for obsessive compulsive disorder. **Neurosurgery**, v. 68, n. 1, p. 28–32, jan. 2011.

LANCASTER, J. L.; TORDESILLAS-GUTIÉRREZ, D.; MARTINEZ, M.; SALINAS, F.; EVANS, A.; ZILLES, K.; MAZZIOTTA, J. C.; FOX, P. T. Bias between MNI and talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. **Human Brain Mapping**, v. 28, n. 11, 2007.

LAPLANE, D. [Obsessive-compulsive disorders caused by basal ganglia diseases]. **Rev Neurol (Paris)**, v. 150, n. 8–9, 1994.

LAUKAMP, K. R.; THIELE, F.; SHAKIRIN, G.; ZOPFS, D.; FAYMONVILLE, A.; TIMMER, M.; MAINTZ, D.; PERKUHN, M.; BORGGREFE, J. Fully automated detection and segmentation of meningiomas using deep learning on routine multiparametric MRI. **European Radiology**, v. 29, n. 1, 2019.

LEBEL, C.; GEE, M.; CAMICIOLI, R.; WIELER, M.; MARTIN, W.; BEAULIEU, C. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. **NeuroImage**, v. 60, n. 1, 2012.

LECUN, Y., BENGIO, Y., HINTON, G. Deep learning. *nature* 521 (7553): 436. **Nature**, v. 521, 2015.

LEMAIRE, J. J.; FREW, A. J.; MCARTHUR, D.; GORGULHO, A. A.; ALGER, J. R.; SALOMON, N.; CHEN, C.; BEHNKE, E. J.; DE SALLES, A. A. F. White matter connectivity of human hypothalamus. **Brain Research**, v. 1371, p. 43–64, 31 jan. 2011.

LIPPITZ, B. E.; MINDUS, P.; MEYERSON, B. A.; KIHLSSTRÖM, L.; LINDQUIST, C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. **Neurosurgery**, v. 44, n. 3, p. 452–460, 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069581/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

LI, R.; ZHANG, W.; SUK, H. II; WANG, L.; LI, J.; SHEN, D.; JI, S. Deep learning based imaging data completion for improved brain disease diagnosis. Em: Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics), PART 3., 2014, [...]. 2014. v. 8675 LNCS

LOCHNER, C.; FOUCHÉ, J. P.; DU PLESSIS, S.; SPOTTISWOODE, B.; SEEDAT, S.; FINEBERG, N.; CHAMBERLAIN, S. R.; STEIN, D. J. Evidence for fractional anisotropy and mean diffusivity white matter abnormalities in the internal capsule and cingulum in

patients with obsessive-compulsive disorder. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 37, n. 3, 2012.

LOPES, A. C.; GREENBERG, B. D.; CANTERAS, M. M.; BATISTUZZO, M. C.; HOEXTER, M. Q.; GENTIL, A. F.; PEREIRA, C. A. B.; JOAQUIM, M. A.; DE MATHIS, M. E.; D'ALCANTE, C. C.; TAUB, A.; DE CASTRO, D. G.; TOKESHI, L.; SAMPAIO, L. A. N. P. C.; LEITE, C. C.; SHAVITT, R. G.; DINIZ, J. B.; BUSATTO, G.; NORÉN, G.; RASMUSSEN, S. A.; MIGUEL, E. C. Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 9, p. 1066–1076, 1 set. 2014a.

LOPES, A. C.; GREENBERG, B. D.; CANTERAS, M. M.; BATISTUZZO, M. C.; HOEXTER, M. Q.; GENTIL, A. F.; PEREIRA, C. A. B.; JOAQUIM, M. A.; DE MATHIS, M. E.; D'ALCANTE, C. C.; TAUB, A.; DE CASTRO, D. G.; TOKESHI, L.; SAMPAIO, L. A. N. P. C.; LEITE, C. C.; SHAVITT, R. G.; DINIZ, J. B.; BUSATTO, G.; NORÉN, G.; RASMUSSEN, S. A.; MIGUEL, E. C. Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 9, p. 1066–1076, 1 set. 2014b.

LOPES, A. C.; GREENBERG, B. D.; NORÉN, G.; CANTERAS, M. M.; BUSATTO, G. F.; DE MATHIS, M. E.; TAUB, A.; D'ALCANTE, C. C.; HOEXTER, M. Q.; GOUVEA, F. S.; CECCONI, J. P.; GENTIL, A. F.; FERRÃO, Y. A.; FUENTES, D.; DE CASTRO, C. C.; LEITE, C. C.; SALVAJOLI, J. V.; DURAN, F. L. S.; RASMUSSEN, S.; MIGUEL, E. C. Treatment of resistant obsessive-compulsive disorder with ventral capsular/ventral striatal gamma capsulotomy: a pilot prospective study. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 21, n. 4, p. 381–392, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996246/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

MATAIX-COLS, D.; FERNÁNDEZ DE LA CRUZ, L.; DE SCHIPPER, E.; KUJAHALKOLA, R.; BULIK, C. M.; CROWLEY, J. J.; NEUFELD, J.; RÜCK, C.; TAMMIMIES, K.; LICHTENSTEIN, P.; BÖLTE, S.; BEUCKE, J. C. In search of environmental risk factors for obsessive-compulsive disorder: study protocol for the OCDTWIN project. **BMC psychiatry**, v. 23, n. 1, 1 dez. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37328750/>>. Acesso em: 27 jul. 2023.

MAZIERO, M. P.; SEITZ-HOLLAND, J.; CHO, K. I. K.; GOLDENBERG, J. E.; TANAMATIS, T. W.; DINIZ, J. B.; CAPPI, C.; ALICE DE MATHIS, M.; OTADUY, M. C. G.; DA GRAÇA MORAIS MARTIN, M.; DE MELO FELIPE DA SILVA, R.; SHAVITT, R. G.; BATISTUZZO, M. C.; LOPES, A. C.; MIGUEL, E. C.; PASTERNAK, O.; HOEXTER, M. Q. Cellular and Extracellular White Matter Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder: A Diffusion Magnetic Resonance Imaging Study. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 6, n. 10, p. 983–991, 1 out. 2021.

MCKENNA, M. C.; TAHEDL, M.; MURAD, A.; LOPE, J.; HARDIMAN, O.; HUTCHINSON, S.; BEDE, P. White matter microstructure alterations in frontotemporal

dementia: Phenotype-associated signatures and single-subject interpretation. **Brain and Behavior**, v. 12, n. 2, 1 fev. 2022.

MCKINNEY, W. Data Structures for Statistical Computing in Python. Em: Proceedings of the 9th Python in Science Conference, 2010, [...]. 2010.

MCLAUGHLIN, N. C. R.; MAGNOTTI, J. F.; BANKS, G. P.; NANDA, P.; HOEXTER, M. Q.; LOPES, A. C.; BATISTUZZO, M. C.; ASAAD, W. F.; STEWART, C.; PAULO, D.; NOREN, G.; GREENBERG, B. D.; MALLOY, P.; SALLOWAY, S.; CORREIA, S.; PATHAK, Y.; SHEEHAN, J.; MARSLAND, R.; GORGULHO, A.; DE SALLES, A.; MIGUEL, E. C.; RASMUSSEN, S. A.; SHETH, S. A. Gamma knife capsulotomy for intractable OCD: Neuroimage analysis of lesion size, location, and clinical response. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023. . Acesso em: 24 jul. 2023.

MIGUEL, E. C.; LOPES, A. C.; MCLAUGHLIN, N. C. R.; NORÉN, G.; GENTIL, A. F.; HAMANI, C.; SHAVITT, R. G.; BATISTUZZO, M. C.; VATTIMO, E. F. Q.; CANTERAS, M.; DE SALLES, A.; GORGULHO, A.; SALVAJOLI, J. V.; FONOFF, E. T.; PADDICK, I.; HOEXTER, M. Q.; LINDQUIST, C.; HABER, S. N.; GREENBERG, B. D.; SHETH, S. A. **Evolution of gamma knife capsulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder***Molecular Psychiatry*Nature Publishing Group, 1 fev. 2019.

MINTZ, Y.; BRODIE, R. Introduction to artificial intelligence in medicine. **Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies**, v. 28, n. 2, 2019.

MORI, S.; VAN ZIJL, P. C. M. **Fiber tracking: Principles and strategies - A technical review***NMR in Biomedicine*2002.

NANDA, P.; BANKS, G. P.; PATHAK, Y. J.; SHETH, S. A. Connectivity-based parcellation of the anterior limb of the internal capsule. **Human Brain Mapping**, v. 38, n. 12, p. 6107–6117, 1 dez. 2017.

NICHOLS, T. E.; HOLMES, A. P. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. **Human Brain Mapping**, v. 15, n. 1, 2002.

O'DONNELL, L. J.; PASTERNAK, O. **Does diffusion MRI tell us anything about the white matter? An overview of methods and pitfalls***Schizophrenia Research*Elsevier, 1 jan. 2015.

PEPPER, J.; HARIZ, M.; ZRINZO, L. Deep brain stimulation versus anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a review of the literature. **Journal of neurosurgery**, v. 122, n. 5, p. 1028–1037, 1 maio 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25635480/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

PETERS, S. K.; DUNLOP, K.; DOWNAR, J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 10, n. DEC, 27 dez. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082874/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

PIERPAOLI, C.; BARNETT, A.; PAJEVIC, S.; CHEN, R.; PENIX, L. R.; VIRTA, A.; BASSER, P. Water diffusion changes in wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. **NeuroImage**, v. 13, n. 6, 2001.

PUJOL, J.; SORIANO-MAS, C.; ALONSO, P.; CARDONER, N.; MENCHÓN, J. M.; DEUS, J.; VALLEJO, J. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 61, n. 7, 2004.

RADUA, J.; GRAU, M.; VAN DEN HEUVEL, O. A.; THIEBAUT DE SCHOTTEN, M.; STEIN, D. J.; CANALES-RODRÍGUEZ, E. J.; CATANI, M.; MATAIX-COLS, D. Multimodal Voxel-Based Meta-Analysis of White Matter Abnormalities in Obsessive–Compulsive Disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 7, p. 1547, 2014. Disponível em: </pmc/articles/PMC4023155/>. Acesso em: 4 ago. 2023.

RADUA, J.; VAN DEN HEUVEL, O. A.; SURGULADZE, S.; MATAIX-COLS, D. Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 7, 2010.

RAMESH, A. N.; KAMBHAMPATI, C.; MONSON, J. R. T.; DREW, P. J. **Artificial intelligence in medicineAnnals of the Royal College of Surgeons of England**set. 2004.

RASGON, A.; LEE, W. H.; LEIBU, E.; LAIRD, A.; GLAHN, D.; GOODMAN, W.; FRANGOU, S. Neural correlates of affective and non-affective cognition in obsessive compulsive disorder: A meta-analysis of functional imaging studies. **European Psychiatry**, v. 46, 2017.

RASMUSSEN, S. A.; NOREN, G.; GREENBERG, B. D.; MARSLAND, R.; MCLAUGHLIN, N. C.; MALLOY, P. J.; SALLOWAY, S. P.; STRONG, D. R.; EISEN, J. L.; JENIKE, M. A.; RAUCH, S. L.; BAER, L.; LINDQUIST, C. Gamma Ventral Capsulotomy in Intractable Obsessive-Compulsive Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 84, n. 5, p. 355–364, 1 set. 2018.

RICHTER, P. M. A.; RAMOS, R. T. Obsessive-Compulsive Disorder. **CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology**, v. 24, n. 3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY, p. 828–844, 1 jun. 2018. . Acesso em: 24 jul. 2023.

ROBBINS, T. W.; VAGHI, M. M.; BANCA, P. **Obsessive-Compulsive Disorder: Puzzles and ProspectsNeuron**2019.

RODRIGUES, G. M.; BARREIRA, C.; FROEHLER, M.; BAXTER, B.; DEVLIN, T.; LIM, J.; AL-BAYATI, A. R.; BOUSLAMA, M.; HAUSSEN, D. C.; NOGUEIRA, R. G. Abstract WP71: Multicenter ALADIN: Automated Large Artery Occlusion Detection in Stroke Imaging Using Artificial Intelligence. **Stroke**, v. 50, n. Suppl_1, 2019.

ROTGE, J. Y.; GUEHL, D.; DILHARREGUY, B.; CUNY, E.; TIGNOL, J.; BIOULAC, B.; ALLARD, M.; BURBAUD, P.; AOUIZERATE, B. **Provocation of obsessive-**

compulsive symptoms: A quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2008.

RÜCK, C.; KARLSSON, A.; STEELE, J. D.; EDMAN, G.; MEYERSON, B. A.; ERICSON, K.; NYMAN, H.; ÅSBERG, M.; SVANBORG, P. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. **Archives of general psychiatry**, v. 65, n. 8, p. 914–922, ago. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18678796/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

RUSCIO, A. M.; STEIN, D. J.; CHIU, W. T.; KESSLER, R. C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. **Molecular Psychiatry**, v. 15, n. 1, 2010.

SAFADI, Z.; GRISOT, G.; JBABDI, S.; BEHRENS, T. E.; HEILBRONNER, S. R.; MCLAUGHLIN, N. C. R.; MANDEVILLE, J.; VERSACE, A.; PHILLIPS, M. L.; LEHMAN, J. F.; YENDIKI, A.; HABER, S. N. Functional segmentation of the anterior limb of the internal capsule: Linking white matter abnormalities to specific connections. **Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 8, p. 2106–2117, 21 fev. 2018.

SAGARWALA, R.; NASRALLAH, H. A. **A systematic review of diffusion tensor imaging studies in drug-naive OCD patients before and after pharmacotherapy** *Annals of Clinical Psychiatry* Quadrant Healthcom Inc., 1 fev. 2020.

SANTOS, B. F. de O.; GORGULHO, A.; SARAIVA, C. W. C.; LOPES, A. C.; GOMES, J. G. R.; PÁSSARO, A. M.; HOEXTER, M. Q.; MIGUEL, E. C.; DE SALLES, A. A. F. Understanding gamma ventral capsulotomy: Potential implications of diffusion tensor image tractography on target selectivity. **Surgical Neurology International**, v. 10, n. 136, p. 136, 2019.

SEDRAK, M.; GORGULHO, A.; BARI, A.; BEHNKE, E.; FREW, A.; GEVORKYAN, I.; POURATIAN, N.; DESALLES, A. Diffusion tensor imaging (DTI) and colored fractional anisotropy (FA) mapping of the subthalamic nucleus (STN) and the globus pallidus interna (GPI). **Acta Neurochirurgica**, v. 152, n. 12, p. 2079–2084, dez. 2010.

SHEEHAN, J. P.; PATTERSON, G.; SCHLESINGER, D.; XU, Z. Gamma Knife surgery anterior capsulotomy for severe and refractory obsessive-compulsive disorder Clinical article. **Journal of Neurosurgery**, v. 119, n. 5, 2013.

SHEPHARD, E.; STERN, E. R.; VAN DEN HEUVEL, O. A.; COSTA, D. L. C.; BATISTUZZO, M. C.; GODOY, P. B. G.; LOPES, A. C.; BRUNONI, A. R.; HOEXTER, M. Q.; SHAVITT, R. G.; REDDY, Y. C. J.; LOCHNER, C.; STEIN, D. J.; SIMPSON, H. B.; MIGUEL, E. C. **Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of obsessive–compulsive disorder** *Molecular Psychiatry* Springer Nature, 1 set. 2021.

SMITH, R. E.; TOURNIER, J. D.; CALAMANTE, F.; CONNELLY, A. Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through

effective use of anatomical information. **NeuroImage**, v. 62, n. 3, p. 1924–1938, set. 2012.

SMITH, R. E.; TOURNIER, J. D.; CALAMANTE, F.; CONNELLY, A. SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. **NeuroImage**, v. 67, p. 298–312, 5 fev. 2013.

SMITH, R. E.; TOURNIER, J. D.; CALAMANTE, F.; CONNELLY, A. SIFT2: Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. **NeuroImage**, v. 119, p. 338–351, 1 out. 2015.

SMITH, S. M.; JENKINSON, M.; WOOLRICH, M. W.; BECKMANN, C. F.; BEHRENS, T. E. J.; JOHANSEN-BERG, H.; BANNISTER, P. R.; DE LUCA, M.; DROBNJAK, I.; FLITNEY, D. E.; NIAZY, R. K.; SAUNDERS, J.; VICKERS, J.; ZHANG, Y.; DE STEFANO, N.; BRADY, J. M.; MATTHEWS, P. M. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. **NeuroImage**, v. 23 Suppl 1, n. SUPPL. 1, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15501092/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

STEIN, D. J.; COSTA, D. L. C.; LOCHNER, C.; MIGUEL, E. C.; REDDY, Y. C. J.; SHAVITT, R. G.; VAN DEN HEUVEL, O. A.; SIMPSON, H. B. Obsessive-compulsive disorder. **Nature reviews. Disease primers**, v. 5, n. 1, 1 dez. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31371720/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

STEJSKAL, E. O.; TANNER, J. E. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. **The Journal of Chemical Physics**, v. 42, n. 1, 1965.

SZESZKO, P. R.; ARDEKANI, B. A.; ASHTARI, M.; MALHOTRA, A. K.; ROBINSON, D. G.; BILDER, R. M.; LIM, K. O. White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A diffusion tensor imaging study. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 7, 2005.

TEARE, P.; FISHMAN, M.; BENZAQUEN, O.; TOLEDANO, E.; ELNEKAVE, E. Malignancy Detection on Mammography Using Dual Deep Convolutional Neural Networks and Genetically Discovered False Color Input Enhancement. **Journal of Digital Imaging**, v. 30, n. 4, 2017.

THORSEN, A. L.; HAGLAND, P.; RADUA, J.; MATAIX-COLS, D.; KVALE, G.; HANSEN, B.; VAN DEN HEUVEL, O. A. Emotional Processing in Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of 25 Functional Neuroimaging Studies. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 3, n. 6, 2018.

TIAN, Q.; BILGIC, B.; FAN, Q.; LIAO, C.; NGAMSOMBAT, C.; HU, Y.; WITZEL, T.; SETSOMPOP, K.; POLIMENI, J. R.; HUANG, S. Y. DeepDTI: High-fidelity six-direction diffusion tensor imaging using deep learning. **NeuroImage**, v. 219, 1 out. 2020.

TOURNIER, J. D.; CALAMANTE, F.; CONNELLY, A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. **NeuroImage**, v. 35, n. 4, p. 1459–1472, 1 maio 2007.

TOURNIER, J. D.; CALAMANTE, F.; CONNELLY, A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. **International Journal of Imaging Systems and Technology**, v. 22, n. 1, p. 53–66, mar. 2012.

TOURNIER, J. D.; CALAMANTE, F.; CONNELLY, A. Determination of the appropriate b value and number of gradient directions for high-angular-resolution diffusion-weighted imaging. **NMR in Biomedicine**, v. 26, n. 12, p. 1775–1786, dez. 2013.

TOURNIER, J. D.; CALAMANTE, F.; GADIAN, D. G.; CONNELLY, A. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. **NeuroImage**, v. 23, n. 3, p. 1176–1185, nov. 2004.

TOURNIER, J. D.; SMITH, R.; RAFFELT, D.; TABBARA, R.; DHOLLANDER, T.; PIETSCH, M.; CHRISTIAENS, D.; JEURISSEN, B.; YEH, C. H.; CONNELLY, A. **MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation** NeuroImage Academic Press Inc., 15 nov. 2019.

TOURNIER, J. D.; YEH, C. H.; CALAMANTE, F.; CHO, K. H.; CONNELLY, A.; LIN, C. P. Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: Validation using diffusion-weighted imaging phantom data. **NeuroImage**, v. 42, n. 2, 2008.

VIEIRA, E. V.; ARANTES, P. R.; HAMANI, C.; IGLESIO, R.; DUARTE, K. P.; TEIXEIRA, M. J.; MIGUEL, E. C.; LOPES, A. C.; GODINHO, F. **Neurocircuitry of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder as Revealed by Tractography: A Systematic Review** Frontiers in Psychiatry Frontiers Media S.A., 1 jul. 2021.

VIRTANEN, P.; GOMMERS, R.; OLIPHANT, T. E.; HABERLAND, M.; REDDY, T.; COURNAPEAU, D.; BUROVSKI, E.; PETERSON, P.; WECKESSER, W.; BRIGHT, J.; VAN DER WALT, S. J.; BRETT, M.; WILSON, J.; MILLMAN, K. J.; MAYOROV, N.; NELSON, A. R. J.; JONES, E.; KERN, R.; LARSON, E.; CAREY, C. J.; POLAT, İ.; FENG, Y.; MOORE, E. W.; VANDERPLAS, J.; LAXALDE, D.; PERKTOLD, J.; CIMRMAN, R.; HENRIKSEN, I.; QUINTERO, E. A.; HARRIS, C. R.; ARCHIBALD, A. M.; RIBEIRO, A. H.; PEDREGOSA, F.; VAN MULBREGT, P.; VIJAYKUMAR, A.; BARDELLI, A. Pietro; ROTHBERG, A.; HILBOLL, A.; KLOECKNER, A.; SCOPATZ, A.; LEE, A.; ROKEM, A.; WOODS, C. N.; FULTON, C.; MASSON, C.; HÄGGSTRÖM, C.; FITZGERALD, C.; NICHOLSON, D. A.; HAGEN, D. R.; PASECHNIK, D. V.; OLIVETTI, E.; MARTIN, E.; WIESER, E.; SILVA, F.; LENDERS, F.; WILHELM, F.; YOUNG, G.; PRICE, G. A.; INGOLD, G. L.; ALLEN, G. E.; LEE, G. R.; AUDREN, H.; PROBST, I.; DIETRICH, J. P.; SILTERRA, J.; WEBBER, J. T.; SLAVIČ, J.; NOTHMAN, J.; BUCHNER, J.; KULICK, J.; SCHÖNBERGER, J. L.; DE MIRANDA CARDOSO, J. V.; REIMER, J.; HARRINGTON, J.; RODRÍGUEZ, J. L. C.; NUNEZ-IGLESIAS, J.; KUCZYNSKI, J.; TRITZ, K.; THOMA, M.; NEWVILLE, M.; KÜMMERER, M.; BOLINGBROKE, M.; TARTRE, M.; PAK, M.; SMITH, N. J.; NOWACZYK, N.;

SHEBANOV, N.; PAVLYK, O.; BRODTKORB, P. A.; LEE, P.; MCGIBBON, R. T.; FELDBAUER, R.; LEWIS, S.; TYGIER, S.; SIEVERT, S.; VIGNA, S.; PETERSON, S.; MORE, S.; PUDLIK, T.; OSHIMA, T.; PINGEL, T. J.; ROBITAILLE, T. P.; SPURA, T.; JONES, T. R.; CERA, T.; LESLIE, T.; ZITO, T.; KRAUSS, T.; UPADHYAY, U.; HALCHENKO, Y. O.; VÁZQUEZ-BAEZA, Y. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. **Nature Methods**, v. 17, n. 3, 2020.

VOS, S. B.; JONES, D. K.; JEURISSEN, B.; VIERGEVER, M. A.; LEEMANS, A. The influence of complex white matter architecture on the mean diffusivity in diffusion tensor MRI of the human brain. **NeuroImage**, v. 59, n. 3, p. 2208–2216, 1 fev. 2012.

VOS, T.; MATHERS, C. D. The burden of mental disorders: A comparison of methods between the Australian burden of disease studies and the Global Burden of Disease study. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 78, n. 4, 2000.

WASKOM, M. seaborn: statistical data visualization. **Journal of Open Source Software**, v. 6, n. 60, 2021.

WASSERTHAL, J.; MAIER-HEIN, K. H.; NEHER, P. F.; NORTHOFF, G.; KUBERA, K. M.; FRITZE, S.; HARNEIT, A.; GEIGER, L. S.; TOST, H.; WOLF, R. C.; HIRJAK, D. Multiparametric mapping of white matter microstructure in catatonia. **Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 10, p. 1750–1757, 1 set. 2020.

WASSERTHAL, J.; NEHER, P. F.; HIRJAK, D.; MAIER-HEIN, K. H. Combined tract segmentation and orientation mapping for bundle-specific tractography. **Medical Image Analysis**, v. 58, 1 dez. 2019.

WASSERTHAL, J.; NEHER, P.; MAIER-HEIN, K. H. TractSeg-Fast and accurate white matter tract segmentation. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.5281/zenodo.1088277>>.

WESBEY, G. E.; MOSELEY, M. E.; EHMAN, R. L. Translational molecular self-diffusion in magnetic resonance imaging: II. Measurement of the self-diffusion coefficient. **Investigative Radiology**, v. 19, n. 6, 1984.

WHITESIDE, S. P.; PORT, J. D.; ABRAMOWITZ, J. S. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 132, n. 1, 2004.

YEATMAN, J. D.; DOUGHERTY, R. F.; MYALL, N. J.; WANDELL, B. A.; FELDMAN, H. M. Tract Profiles of White Matter Properties: Automating Fiber-Tract Quantification. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, 14 nov. 2012.

YOKOTA, H.; GOTO, M.; BAMBA, C.; KIBA, M.; YAMADA, K. Reading efficiency can be improved by minor modification of assigned duties; a pilot study on a small team of general radiologists. **Japanese Journal of Radiology**, v. 35, n. 5, 2017.

YU, K. H.; BEAM, A. L.; KOHANE, I. S. **Artificial intelligence in healthcare***Nature Biomedical Engineering*2018.

ZHANG, C.; KIM, S. G.; LI, J.; ZHANG, Y.; LV, Q.; ZELJIC, K.; GONG, H.; WEI, H.; LIU, W.; SUN, B.; WANG, Z.; VOON, V. Anterior limb of the internal capsule tractography: Relationship with capsulotomy outcomes in obsessive-compulsive disorder. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 92, n. 6, p. 637–644, 1 jun. 2021.