



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

[SARA GANHÃO DOS SANTOS]

**[TRICOTILOMANIA – AS SUAS RELAÇÕES COM A
PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA E O
PROBLEMA DO ESPECTRO]**

[ARTIGO DE REVISÃO]

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
[PROFESSOR DOUTOR CARLOS BRAZ SARAIVA]**

[DEZEMBRO/2013]

“Na vida, não existem soluções. Existem forças em marcha: é preciso criá-las e, então, a elas seguem-se as soluções.” - ANTOINE DE SAINT-EXUPÉRY

Índice

Índice de figuras	3
Índice de tabelas	3
Resumo/Palavras-chave	4
Abstract/Keywords.....	5
Abreviaturas	6
Capítulo I - Introdução	7
Capítulo II - Materiais e Métodos.....	9
Capítulo III - Resultados	10
3.1) Epidemiologia	10
3.2) Etiologia	12
3.3) Fenomenologia	14
3.4) Comorbilidades	20
3.5) História familiar e genética	23
3.6) Alterações da neuroimagem	25
3.7) Disfunção neurocognitiva.....	31
3.8) Alterações neuroimunes	36
3.9) Tratamento farmacológico e comportamental.....	38
Capítulo IV - Discussão.....	44
Capítulo V - Conclusão	50
Capítulo VI - Agradecimentos	52
Capítulo VII – Referências bibliográficas.....	53

Índice de figuras

Figura 1 - Núcleos da base	30
Figura 2 - Estruturas do SNC	30

Índice de tabelas

Tabela 1 - Epidemiologia: Comparação entre a TTM e a POC	11
Tabela 2 - Resumo dos fatores etiológicos possíveis	13
Tabela 3 - Semelhanças e diferenças fenomenológicas entre a TTM e a POC.....	19
Tabela 4 - Comorbilidades comuns à TTM e à POC	23
Tabela 5 – Genes potencialmente envolvidos nestas perturbações	25
Tabela 6 - Alterações da neuroimagem na TTM e na POC	29
Tabela 7 - Disfunção neurocognitiva na TTM e na POC	35
Tabela 8 - Mecanismos neuroimunes possivelmente envolvidos nestas perturbações	37
Tabela 9 - Tratamento farmacológico e comportamental na TTM e POC.....	43

Resumo: Neste trabalho procedeu-se a uma revisão sistemática dos estudos e investigações realizados até então, com base de dados Medline/Pubmed e Lilacs, de modo a clarificar esta problemática do espectro no que concerne a estas entidades nosológicas. Apesar de similarmente prevalentes e crónicas, denotou-se que apresentam diferentes idades de início, tal como uma distribuição por géneros divergente. Evidenciou-se uma sobreposição bastante significativa em termos etiológicos. No que concerne à fenomenologia destas patologias surgiu novamente bastante controvérsia, mas também a neuroimagem, o estudo da função neurocognitiva e o tratamento indicaram resultados conflitantes. Outro fator que sustenta a proximidade clínica destas duas perturbações é a existência de várias comorbilidades em comum e o fato de serem mais frequentes em indivíduos que já sofrem de uma das duas condições. Analogamente a nível familiar e genético se demonstrou uma concordância considerável, tal como ambas as perturbações evidenciam a possibilidade do envolvimento de respostas neuroimunes na sua génese, o que também pressupõe alguma familiaridade nosológica. Deste modo, a partilha do mesmo espectro não é passível de ser excluída, mas sustenta-se a ideia de que a serem englobados no mesmo grupo, pertençam a pólos opostos deste mesmo espectro. Ainda assim, mais estudos seriam necessários para colmatar as incongruências que permanecem por esclarecer.

Palavras-chave: tricotilomania; arrancar cabelo; perturbação obsessivo-compulsiva; doenças de controlo do impulso; impulsividade; compulsividade; comorbilidade; etiologia; epidemiologia; fenomenologia; alterações da neuroimagem; disfunção neurocognitiva; alterações neuroimunes; diagnóstico; tratamento.

Sara Ganhão dos Santos,
FMUC – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;
Dezembro 2013

Abstract: In this work it has been undertaken a systematic review of studies and investigations carried out so far, with the Medline / Pubmed and Lilacs databases, in order to clarify this issue of spectrum with regard to these nosological entities (trichotillomania and obsessive-compulsive disorder). Although both are chronic and prevalent, there is evidence of different ages of onset and different distribution by gender, but a significant overlap in etiological terms. Concerning to the phenomenology, they appeared again quite controversial, but neuroimaging, study of neurocognitive function and treatment showed conflicting results. Another factor that supports the clinical proximity of these two disorders is the presence of multiple comorbidities in common and the fact that they are more frequent in individuals who already suffer from one of the two conditions. Similarly it has been shown considerable agreement at familial and genetic level and both disorders involve the possibility of its genesis in neuroimmune responses, which also assumes some nosological familiarity. Thus, sharing the same spectrum is not likely to be excluded, but it is sustained that to be included in the same group they would belong to opposite poles of the same spectrum. Still, further studies are needed to address the inconsistencies that remain unclear.

keywords: trichotillomania; hair pulling; obsessive-compulsive disorder; impulse control disorders; impulsivity; compulsivity; comorbidity; etiology; epidemiology; phenomenology; neuroimaging dysfunction; neurocognitive dysfunction; immunology; diagnosis; treatment.

Abreviaturas

POC – Perturbação obsessivo-compulsiva

TTM – Tricotilomania

DCI – Doenças de controlo do impulso

SAPAP3 - SAP90/PSD95-associated protein 3

5HT2A - Gene que codifica o recetor 2A da serotonina

hoxB8 - Gene Homeobox B8)

SLITRK1 - Gene SLIT and TRK-like family, member 1; gene humano no cromossoma 13q31.1

IL-6 – Interleucina 6

GABA – Ácido gama-aminobutírico

SSRI – Inibidor seletivo da recaptção da serotonina

PANDAS – Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections

Capítulo I – Introdução

As doenças de controlo do impulso constituem um grupo heterogéneo de condições diagnosticadas como dificuldades em resistir a um impulso, tentação para realizar um ato que é prejudicial para a própria pessoa ou para outros. [1]

A tricotilomania já estava presente nos escritos hipocráticos I e III [1], mas só em 1889 um dermatologista francês François Henri Hallopeau descreveu o comportamento de uma jovem que arrancava os pelos do corpo e cabelos. Hallopeau sugeriu o nome a partir dos termos thrix (cabelo), tillein (arrancar) e mania. Apenas foi incluída no DSM-III-R em 1987 na categoria dos transtornos dos impulsos não classificados em outro local.

A TTM é caracterizada por um comportamento repetitivo de arrancar os cabelos, resultante em perda capilar perceptível; sensação de tensão crescente imediatamente antes ou quando o indivíduo tenta resistir ao comportamento; prazer, satisfação ou alívio ao arrancar os cabelos; a perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental nem se deve a uma condição médica geral (por exemplo, uma condição dermatológica); causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.(DSM-IV)

A DSM-IV classifica a tricotilomania como uma perturbação do controlo do impulso, no entanto a DSM-5, publicada em Maio de 2013, apresenta uma nova classificação para esta entidade nosológica, integrando-a na secção das perturbações obsessivo-compulsivas e patologias relacionadas. Todavia, a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), integra-

a no capítulo F63 correspondente às perturbações dos hábitos e dos impulsos, à semelhança do jogo patológico, da piromania, da cleptomania, entre outras.

Sugere-se uma subdivisão em automática (não consciente) e focal (consciente). A categoria automática ocorre quando o indivíduo está ocupado com outras atividades como a leitura ou ver televisão. A categoria focal ocupa a atenção do indivíduo e está associada a pensamentos e impulsos mais intensos. [1]

Christenson [1] em 1995 relatou que a preferência por região distribuía-se do seguinte modo: couro cabeludo (80,6%), cílios (47%), sobrancelhas (43,5%), região púbica (23,7%), extremidades (15,1%), axila (5,4%) e abdómen (4,3%). Grant e Odlaug [2], em 2008, referem que 20,6% dos tricotilomaníacos apresentam tricofagia (ingerem os cabelos), com possibilidade de formação de tricobezoares e conseqüentemente patologia obstrutiva do trato gastrointestinal.

A POC é caracterizada por pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que são experimentados em algum momento durante a perturbação, como intrusivos, indesejáveis e que causam acentuada ansiedade ou desconforto na maioria dos indivíduos (obsessões) e/ou comportamentos repetitivos ou rituais mentais que o indivíduo se sente compelido a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser aplicadas rigidamente. (compulsões). (DSM-5)

De acordo com Lochner et al [3], em 2005, permanece uma discussão acerca da etiologia da TTM. Enquanto alguns a classificam como uma DCI, há quem a coloque no espectro dos transtornos obsessivo-compulsivos e ainda quem a aproxime da fenomenologia da adição de drogas ou simplesmente a classifique como um problema do comportamento. E esta problemática é atual, daí a divergência de classificação entre a DSM-5 e a CID-10.

Deste modo, é preponderante uma análise detalhada sobre a relação entre estas duas entidades clínicas, uma vez que um conhecimento mais aprofundado sobre a temática em questão, beneficia imenso a prática clínica. Uma melhor classificação destas perturbações permite um melhor diagnóstico, abordagem e inclusivamente uma maior eficácia no que concerne ao tratamento.

Neste trabalho pretende-se realizar uma revisão sistemática dos estudos e investigações realizados até então, assim como uma abordagem dos resultados, de modo a clarificar esta problemática do espectro no que concerne a estas entidades nosológicas, no sentido de perceber se existe, de facto, uma semelhança indubitável, ou se pelo contrário, se trata de uma questão que merece ainda mais investigação e esclarecimento, para melhor suportar a nova classificação. Esta revisão permite ainda uma síntese de toda a informação relevante escrita acerca deste tema, possibilitando deste modo, um acesso rápido aos dados que corroboram esta proximidade, assim como aos que a contrariam.

Capítulo II - Materiais e métodos

Foram consultados estudos e revisões publicados desde 1969 até 2012, tendo sido utilizados os termos: trichotillomania; hair pulling; obsessive-compulsive disorders; impulse control disorders; impulsivity; compulsivity; comorbidity; etiology; epidemiology; phenomenology; neuroimaging dysfunction; neurocognitive dysfunction; immunology; diagnosis; treatment., na base de dados Medline/Pubmed e Lilacs. Foi dada ênfase especial a critérios diagnósticos, características clínicas, comorbilidades,

epidemiologia, etiologia e tratamento. Este artigo de revisão foi escrito de acordo com o novo acordo ortográfico.

Capítulo III – Resultados

3.1 – Epidemiologia

No que concerne à epidemiologia destas perturbações, têm sido elaboradas várias pesquisas e investigações. De acordo com Mannino e Delgado [4], num trabalho datado de 1969, os estudos clínicos iniciais sugeriam que a TTM era muito rara.

Entretanto, de acordo com Azrin e Nunn [5] em 1978, estudos posteriores encontraram uma taxa de prevalência de 4%, embora segundo a *American Psychiatric Association*, a prevalência seja estimada entre 1-3%. A estimativa feita para a perturbação obsessivo-compulsiva, pela *American Psychiatric Association* é de aproximadamente 2.5%.

Flessner et al [6] também se debruçaram sobre este tema, sendo que em 2008 publicaram que a TTM é mais prevalente no sexo feminino, enquanto a POC é igualmente comum nos dois géneros. Se por um lado a TTM apresenta um início cedo na adolescência (com início mais tarde nos homens do que nas mulheres), o POC apresenta um início desde a infância até ao adulto jovem. Deste modo, a TTM apresenta um início mais cedo.

De acordo com Fornaro et al [7], em 2009, a idade mais comum de início da POC é entre os 22 e os 35 anos. Segundo Cohen et al [8] em 1995, a tricotilomania geralmente surge no início da puberdade, entre os 11 e os 13 anos.

No entanto, num estudo desenvolvido e publicado por S. Evelyn Stewart et al [9] em Julho de 2005, não se identificaram diferenças demográficas significativas, apesar disso, a percentagem de indivíduos do sexo masculino que apresentavam concomitantemente POC e TTM era menor quando comparada com a prevalência no sexo feminino.

Stein et al em 1995 [10], refere que nas crianças, o fenómeno de arrancar pelos é autolimitado, parecendo ser uma entidade diferente dos sintomas mais persistentes típicos da tricotilomania. Por outro lado, a TTM com início posterior apresenta-se, tal como a POC, como uma perturbação crónica. (tabela 1)

	TTM	POC
Prevalência	1-3%	2,5%
Idade	Início mais cedo (11-13 anos)	Início mais tardio (22-35 anos)
Género	Sexo feminino (+)	Ambos
Evolução	Nas crianças: Autolimitada Adolescentes/Adultos: Crónica	Crónica

Tabela 1 – Epidemiologia: Comparação entre a TTM e a POC

3.2 – Etiologia

Foa e Kozak [11], no seu estudo em 1997, sugerem a possibilidade de uma natureza heterogénea, por uma interação complexa de fatores biológicos, psicológicos e sociais, com relevância diferente para cada um dos aspetos, dependendo do indivíduo e constituindo, deste modo, um modelo biopsicossocial.

Lochner et al [12], em 2002, estudou a possibilidade de o trauma da infância poder desempenhar um papel na etiologia destas duas perturbações. Os resultados desta pesquisa determinaram que o trauma na infância era significativamente mais alto nos indivíduos com POC e TTM, do que nos controlos saudáveis. Os doentes com POC e TTM apresentavam níveis elevados de carência emocional, indicando que alguns aspetos do trauma infantil possam ser comuns a ambas. No mesmo sentido, de acordo com Schnurr e Davidson [13] em 1989, tanto a POC como a TTM estão relacionadas com experiências traumáticas da infância.

Fontenelle et al [14], em 2005, sugerem que existem várias vias possíveis através das quais a POC e a TTM se podem relacionar entre si. De acordo com as suas investigações, uma das duas pode ser o fenómeno primário ou, alternativamente, podem ambas resultar de uma via psicopatológica ou processo neurobiológico comum, ou seja, podem ser comportamentos realizados numa tentativa de lidar com níveis aumentados de ansiedade ou *stress*. Referem então que os sintomas impulsivos e compulsivos podem ser interpretados como maneiras diferentes de lidar com sentimentos desconfortáveis.

Do mesmo modo, Stein et al [15], em 1994, referem que os doentes com POC com obsessões agressivas e sexuais sofrem primariamente de uma DCI e que nestes casos as obsessões representariam uma tentativa de controlar a impulsividade subjacente.

Friman et al [16], nos seus estudos em 1984, afirmaram que o ato de arrancar cabelo se desenvolve como um comportamento manifestado com tensão, sendo reforçado pela redução dessa mesma tensão, constituindo, deste modo, um reforço negativo.

Penzel [17], em 2003, considerou que a TTM poderia ser uma tentativa do indivíduo, geneticamente propenso, regular um estado interno de desequilíbrio sensorial e satisfazer uma necessidade biológica, mesmo que com um comportamento autodestrutivo.

De acordo com Toledo et al [18] na sua revisão da literatura em 2010, diferentes teorias apontam a necessidade de entender a etiologia do comportamento como multifatorial. Enquanto teorias e pesquisas biológicas tentam isolar os mecanismos fisiopatológicos associados ao ato de arrancar cabelo, as teorias do comportamento fornecem o contexto para entender a expressão desses mecanismos, sendo que estes dois níveis de análise se complementam. (tabela 2)

Resumo dos fatores etiológicos possíveis:
Modelo biopsicosocial
Trauma infantil
Tentativa de lidar com níveis elevados de ansiedade ou <i>stress</i>
Desequilíbrio sensorial (TTM)

Tabela 2 – Resumo dos fatores etiológicos possíveis

3.3 – Fenomenologia

Kim e Grant em 2001 [19], afirmam que enquanto os indivíduos com DCI gostam de cometer riscos, os com POC evitam riscos, aliás, os seus comportamentos repetitivos são realizados para evitar os riscos e consequências adversas. O estudo de Christine Lochner et al [3] em 2005 corrobora esta ideia, uma vez que segundo estes autores, em contraste com os tricotilomaníacos, os indivíduos com POC evitam danos e têm mais crenças mal-adaptativas. Para além disso, não se identificam com a procura de novidades e novas sensações, característica da TTM. Demonstrou-se ainda neste estudo que a TTM e a POC se agravam igualmente durante a menstruação, mas apenas o início ou agravamento da POC se relaciona com a gravidez/puerpério.

De acordo com Grant e Potenza [20] no seu trabalho em 2006, a impulsividade tem sido definida como uma predisposição para reações rápidas, não planeadas, devido a um estímulo interno ou externo, sem consideração acerca das consequências negativas. A compulsividade diz respeito à realização de comportamentos repetitivos com o objetivo de reduzir ou prevenir a ansiedade ou *stress* e não para proporcionar prazer ou gratificação. Segundo estes autores, muitos consideram a impulsividade e a compulsividade como sendo diametralmente opostas, mas a relação parece ser mais intrigante. Podem existir na mesma perturbação, simultaneamente ou em tempos diferentes. Ainda no mesmo estudo afirmam que as DCI são classicamente caracterizadas pela impulsividade, mas mais recentemente têm sido descobertas características de compulsividade. No entanto, ao contrário da POC em que as compulsões ocorrem numa variedade de situações, os indivíduos com TTM tendem a tirar os

pelos quando estão a realizar atividades sedentárias. Apesar de também diminuir a ansiedade, neste caso podem proporcionar sentimentos de prazer, enquanto que a POC tipicamente não o faz.

Grant e Potenza [20], no estudo referido anteriormente, partilham da opinião de que a dificuldade de controlar os comportamentos típica das DCI sugere uma familiaridade com os rituais excessivos, desnecessários e indesejados da POC.

Semelhantemente, Ferrão et al [21] em 2006, publicaram, de acordo com as suas investigações, que a impulsividade é considerada como um controlo ineficaz ou que falha, resultando num comportamento não inibido; a compulsividade é vista como um controlo excessivo que desencadeia uma inibição do comportamento, caracterizando-se por rituais, ao contrário da primeira que apresenta um aspeto abrupto ou explosivo. Deste modo, tal como já descrito pelo estudo anterior, apesar da compulsividade ocorrer com o propósito de evitar riscos, a impulsividade expõe o indivíduo a situações perigosas e potencialmente prejudiciais para o próprio.

Penzel em 2003 [17], sugere que na TTM e em comportamentos semelhantes, os mecanismos que equilibram os níveis internos de tensão dentro do sistema nervoso não estão a atuar adequadamente, possivelmente em consequência de uma predisposição genética subjacente aos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico.

Flessner et al, em 2008 [6], indicam que ao contrário do que acontece na POC, em que os sintomas mudam ao longo do tempo em termos de foco e severidade, nos doentes com TTM não existe geralmente esta variação e para além disso não existem obsessões a anteceder as compulsões.

Tukel et al [22] em 2001, realizaram um estudo no sentido de comparar as características clínicas entre estas duas perturbações, no qual determinaram que os doentes com POC apresentavam níveis mais elevados de interferência no tempo, *stress* e resistência do que aqueles com TTM.

Toit el al [23], em 2001, afirmam que a TTM partilha algumas características com o espectro da POC, como comportamentos repetitivos, estereotipados, compulsivos, assim com uma possível resposta aos inibidores da recaptção da serotonina. No entanto, um número significativo de tricotilomaníacos não arrancam o cabelo em resposta a ideias obsessivas, tal como já referido, e mais ainda, muitas vezes não estão conscientes do fato de que o estão a fazer. Na POC as obsessões estão presentes e podem até ser frequentes. A distinção entre TTM focal/consciente e automática é considerada, uma vez que a fenomenologia da focal é semelhante às compulsões na POC, enquanto que a automática ocorre de forma inconsciente. Na focal, os tricotilomaníacos apresentam mais tendência do que os outros para arrancar cabelos da área púbica e apresentam mais sintomas relacionados com vergonha.

De acordo com pesquisas realizadas por Y.A. Ferrão et al [24] em 2009, a distinção anterior é corroborada, sendo que na TTM os comportamentos repetitivos podem tanto ser realizados não intencionalmente, como intencionalmente, caso esta se realize de uma forma automática ou focal/consciente, respetivamente. Apesar de serem experienciadas como uma dificuldade crescente de resistir ao impulso, estes comportamentos são passíveis de ser suprimidos por vários períodos de tempo. São usualmente planeados, recorrentes e estereotipados. Segundo este autor, apesar de igualmente caracteristicamente repetitivos, apresentam frequentemente uma menor duração, quando comparados com os comportamentos

da POC. Neste sentido, os indivíduos com POC regem-se por regras extremamente rígidas e desempenham o ato repetitivo até o objetivo ser alcançado.

Segundo o estudo de Stein et al [10] de 1995, nos indivíduos com TTM, arrancar os cabelos pode ser o único sintoma estereotipado, ao contrário do sucedido nos indivíduos com POC. De acordo com este autor para se poder considerar a sua inclusão no espectro da POC, seria na parte impulsiva deste espectro.

Stanley et al em 1992 [25] também denotaram que os indivíduos com TTM apresentavam mais prazer durante o comportamento de arrancar pelos do que os doentes com POC durante a realização de uma compulsão. Para além disso, a força do impulso e a severidade dos pensamentos associados, tende a ser mais baixa nos tricotilomaníacos.

Stein e Lochner [26] em 2006, definiram as obsessões como pensamentos intrusivos que aumentam os níveis de ansiedade e as compulsões como atos mentais ou comportamentos que neutralizam as obsessões e reduzem a ansiedade. Para além disso, enfatizaram a ideia de que na POC existe uma tentativa forte de regular os sintomas, de modo que as obsessões de teor agressivo são extremamente raras.

Stein DJ e Hollander E [27], num trabalho em 1992 defendem a hipótese de que a POC poderia ser dividida num subtipo caracterizado por anomalias nos processos de controlo e outro subtipo caracterizado por anomalias no atingimento de objetivos.

De acordo com o estudo de Christenson et al em 1991 [28], a TTM difere da POC, no sentido que não parece haver evolução para outros tipos de comportamentos compulsivos.

O estudo de Ferrão et al [21], em 2006, indica que as semelhanças fenomenológicas entre estas perturbações são a falta de capacidade para controlar a vontade, algum grau de

resistência, o padrão repetitivo do comportamento e o facto de que ambas podem coexistir na mesma pessoa.

Estes autores desenvolveram um estudo no qual encontraram diferenças relativamente significativas em relação às duas perturbações: os indivíduos com TTM acreditavam que os seus impulsos ocorriam subitamente, enquanto os indivíduos com POC conseguiam adiar os seus impulsos; quando existia uma vontade para agir, os indivíduos com TTM realizavam a ação o mais rápido possível, mas os indivíduos com POC dispensavam mais tempo a refletir se deveriam agir e a planear; os indivíduos com POC sentiam mais culpabilidade, mas imediatamente a seguir ao ato os tricotilomaníacos sentiam mais culpa do que os indivíduos com POC.

Estes autores evidenciam a característica egodistónica presente na POC. Na tricotilomania está presente a característica egossintónica no momento do ato impulsivo, mas subsequentemente apresenta-se numa forma egodistónica, daí o posterior menor sentimento de culpa.

Para além disso, os indivíduos com POC realizam vários rituais e acreditam que algo prejudicial pode ocorrer caso não desempenhem determinado comportamento, enquanto que os tricotilomaníacos acreditam que terão benefício se não o fizerem. (tabela 3)

Semelhanças	Diferenças
Familiaridade na dificuldade de controlar os comportamentos típica da TTM e os rituais excessivos, desnecessários e indesejados da POC	TTM - Cometem mais riscos; procura de novidades/novas sensações POC - Evitam riscos/danos; crenças mal-adaptativas
Agravamento durante a menstruação	POC – Início/agravamento relacionado com a gravidez/puerpério
Disfunção dos mecanismos que equilibram os níveis internos de tensão	TTM – Não existem obsessões a anteceder as compulsões POC – Compulsões numa variedade de situações; variação dos sintomas ao longo do tempo
Comportamentos repetitivos, estereotipados, compulsivos	TTM – Sentimentos de prazer/gratificação POC – Apenas diminuição da ansiedade
TTM focal/consciente semelhante fenomenologicamente a POC	TTM – Menor duração POC – Maior interferência no tempo
Falta de capacidade para controlar a vontade	TTM – Característica egossintónica no momento e forma egodistónica posterior POC – Característica egodistónica
Algum grau de resistência	TTM - Acreditam que terão benefício caso não desempenhem determinado comportamento. POC - Acreditam que algo prejudicial pode ocorrer se não o fizerem.

Tabela 3: Semelhanças e diferenças fenomenológicas entre a TTM e a POC

3.4 – Comorbilidades

Grant et al [29], em 2006, realizaram estudos de prevalência das DCI nos adultos com POC, as quais indicaram percentagens entre os 16,4% a 35,5%. Nestes casos, associavam-se com uma maior severidade de sintomas de POC e com menor funcionamento e qualidade de vida.

Noutro estudo desenvolvido por Grant et al [30] em 2010, denotou-se que crianças e adolescentes com POC e DCI apresentavam um número significativo de outras perturbações concomitantes. Estes estudos sugerem que se mal tratada, a presença de DCI nos doentes com POC pode progredir para uma forma mais severa de POC. Em oposição ao estudo anterior, neste sugeria-se que as DCI eram relativamente incomuns em jovens com POC.

Fontenelle et al [14] em 2005, determinaram, analogamente, que os doentes com POC e DCI concomitantes, caracterizavam-se por uma idade de início da POC significativamente mais cedo, uma apresentação mais insidiosa de sintomas, caracterizada por um grande número e severidade de sintomas compulsivos, e ainda uma prevalência mais alta de perturbações de ansiedade. Sugeriram assim, uma maior severidade da POC quando associada a TTM.

No mesmo sentido, Pieter et al [23] num trabalho desenvolvido em 2001, indicam que os TTM com POC concomitante arrancam cabelos de mais sítios do que os sem POC, sugerindo, deste modo, que a TTM também pode ser mais severa quando coexiste com POC.

Grant e Potenza [20], noutro estudo desenvolvido em 2006, indicam que a tricotilomania surge frequentemente associada a depressão (39%-65%), ansiedade generalizada (27%-32%), abuso de substâncias (15%-20%), POC (13%-27%).

Outro estudo realizado por Christenson [1] em 1995 demonstrou que as perturbações psiquiátricas mais frequentes numa amostra de 186 indivíduos com TTM eram depressão major (51,6%), ansiedade generalizada (27,0%), abuso de álcool (19,4%), abuso de outras substâncias (16,1%), fobias simples (18,8%), POC (13,4%), fobia social (11,3%), bulimia nervosa (8,1%), anorexia nervosa (1,6%) e tiques crónicos (3,2%).

Christenson et al [28] em 1991 denotaram uma prevalência de 65% de perturbações do humor, 57% de perturbações de ansiedade e 22% de abuso de substâncias, em indivíduos com TTM. Assim, neste trabalho, apesar de referirem uma elevada prevalência de POC nos tricotilomaníacos, detetaram prevalências mais altas de perturbações de pânico, fobia simples e perturbações alimentares. Também Jasoorya et al [31], em 2003, demonstra uma ocorrência mais elevada de POC em tricotilomaníacos do que na população em geral. Entretanto, no estudo realizado por Cohen et al [8] em 1995, com uma amostra de 123 tricotilomaníacos, verificou-se uma comorbilidade com POC de 13%. Todavia, num estudo de Christine Lochner et al [3] em 2005, determinou-se que a POC apresenta níveis mais elevados de comorbilidade com outras perturbações do que a TTM.

Biennu et al [32], em 2000, também não encontraram uma prevalência elevada de tricotilomania nos indivíduos com POC. Do mesmo modo, o estudo realizado por Jaisoorya et al [31] em 2003, demonstra uma prevalência de 3% de TTM em indivíduos com POC. Identicamente num estudo de Lovato et al [33], em 2012, a percentagem de tricotilomania nos indivíduos com POC era de 4,9%.

Em contraste com outros estudos, Tukul et al [22] em 2001, não encontraram diferença significativa nos níveis de ansiedade e depressão entre os doentes com POC e TTM. Apesar disso, Stanley et al [25] em 1992, evidenciariam níveis mais baixos de ansiedade e depressão

nos doentes com TTM, do que nos com POC, apesar de também identificarem a sua presença nos primeiros.

De acordo com YA Ferrão et al [24] em 2009, é evidente a existência de uma comorbilidade elevada no que diz respeito a alterações do humor, ansiedade, perturbações alimentares e de abuso de substâncias, tanto na TTM como na POC, apesar dos estudos desenvolvidos por Stanley et al em 1992, Tuket et al [22] em 2001 e Bienvenu et al [32] em 2000 indicarem que a comorbilidade com estas perturbações é mais elevada na POC, tal como já referido anteriormente.

. Num estudo desenvolvido por Christine Lochner et al [3], em 2005, as mulheres com POC apresentavam mais sintomas depressivos do que as tricotilomaníacas. Para além disso, a POC demonstrava uma maior interferência no dia-a-dia (trabalho, relações familiares, casamento, namoro, atividades do dia-a-dia, entre outros) e taxas mais elevadas de suicídio. Mais ainda, os indivíduos com POC apresentavam mais desconfiança, isolamento social, vergonha, subjugação e inibição emocional quando comparados com os indivíduos com TTM.

Segundo Stein et al [10], em 1995, tanto a TTM como a POC têm sido relacionadas com perturbações alimentares. No entanto, a TTM é mais comumente associada à bulimia e a POC é mais associada com a anorexia. (tabela 4)

Comorbilidades comuns à TTM e à POC (embora prevalência significativamente mais elevada na POC)
Perturbações do humor
Ansiedade generalizada
Abuso de substâncias
Perturbações alimentares (TTM → (+) bulimia; POC → (+) anorexia nervosa)
Comorbilidade de TTM nos indivíduos com POC e vice-versa (+)

Tabela 4 – Comorbilidades comuns à TTM e à POC; Legenda: (+) → Maior prevalência

3.5 - História familiar e genética

Lenane et al [34] em 1992 e Christenson et al [35], também em 1992, desenvolveram estudos de caso de famílias que indicaram que tanto a TTM como a POC são mais comuns em familiares de indivíduos TTM. Grant et al em 2006 também corroborou esta hipótese, pois afirmaram no seu estudo que uma relação entre TTM e POC tem sido suportada parcialmente por achados que indicam que a POC é comum em familiares de indivíduos que têm TTM.

De acordo com o trabalho desenvolvido por Rasmussen e Eisen [36] em 1990, apesar da percentagem de POC em familiares de tricotilomaníacos ser elevada, não é tão alta como a existente nos familiares de indivíduos com POC.

Analogamente, Nestadt et al [37] em 2003 demonstraram que a TTM ocorre mais comumente em familiares de indivíduos com POC.

Novak et al [38], em 2009, desenvolveram um estudo da concordância entre gémeos na tricotilomania, no qual foi encontrada uma taxa de concordância de 38,1%, em 34 pares de gémeos, o que corrobora a hipótese dos fatores genéticos contribuírem para o desenvolvimento de TTM.

Zuchner et al [39] em 2009, identificaram a hipótese de que as variantes no gene humano que codifica a proteína SAPAP3 poderiam contribuir para as perturbações no espectro da POC. Sequenciaram SAPAP3 em três populações. No total, as variantes heterozigóticas SAPAP3 estavam presentes em 4,2% dos doentes diagnosticados com TTM/POC, mas apenas em 1,1% dos controlos. Este estudo evidenciou, em conformidade com estes resultados, um papel da SAPAP3 na TTM e POC.

No entanto, no seu estudo em 2009, Bienvenu et al [40] encontraram evidência para o envolvimento de SAPAP3 no desenvolvimento da TTM, mas não identificaram associação significativa com a POC.

Por outro lado, a investigação desenvolvida por Boardman et al [41] em 2011 encontrou evidência para a associação das variantes de SAPAP3 com a tricotilomania assim como com a idade de início na POC, na população caucasiana da África do Sul. Foi denotada uma associação significativa entre uma variante de SAPAP3 e a TTM, na qual os heterozigóticos apresentavam risco diminuído para o desenvolvimento de TTM, em contraposição aos homozigóticos que apresentavam um risco acrescido. Outra variante diferente do mesmo gene estava associada a redução da idade de início na POC.

Hemmings et al [42] em 2004 sugere o envolvimento de uma variante em 5HT2A, a qual tem sido associada a perturbações do controlo do impulso, mas também à perturbação obsessivo-compulsiva. Greer e Capecchi [43] em 2002 sugerem o envolvimento do gene

hoxB8 na TTM. Abelson et al [44] em 2005 e Zuchner et al [45] em 2006 referem que o gene SLITRK1 poderá estar implicado nesta perturbação. (tabela 5)

Genes potencialmente envolvidos nestas perturbações:
SAPAP3 (TTM; POC)
5HT2A (TTM; POC)
hoxB8 (TTM)
SLITRK1 (TTM)

Tabela 5 – Genes potencialmente envolvidos nestas perturbações

3.6 – Alterações da neuroimagem

Num estudo realizado por Stein et al [46] em 1997, com ressonância magnética funcional em mulheres com POC e TTM, apesar de terem sido observadas anormalidades do caudado naquelas com POC, não encontraram evidência que suporte a existência de anormalidades volumétricas do caudado em doentes com tricotilomania.

O’Sullivan et al [47], também em 1997, concluíram que existe redução do volume do putamen esquerdo em doentes com TTM. Estes autores, no mesmo trabalho, demonstraram evidência do envolvimento do cerebelo na TTM. Keuthen et al [48], num trabalho desenvolvido dez anos depois, em 2007, corroborou esta hipótese defendida inicialmente por

O’Sullivan et al, demonstrando que os indivíduos com TTM apresentavam redução do volume do córtex do cerebelo, quando comparados com o grupo de controlo.

Swedo et al [49], em 1991 realizaram estudos com PET em indivíduos com TTM. Denotaram, assim, aumento do metabolismo da glicose no cerebelo e no lobo parietal direito. Por outro lado, Insel TR [50] em 1992, concluiu que os indivíduos com POC têm aumento do metabolismo da glicose no córtex pré-frontal/orbital. Por outro lado, Swedo et al [49] em 1991 e Stein et al [51] em 2002, relacionam a diminuição da atividade frontal com a resposta aos SSRI’s em ambas as perturbações.

Swedo et al [49], no mesmo estudo em 1991, referiu que o metabolismo do cíngulo anterior e orbitofrontal nos indivíduos com TTM, se correlaciona negativamente com a resposta à clomipramida, um resultado também descrito para os indivíduos com POC, por Swedo et al [52], em 1989.

Chamberlain et al [53], em 2005, indicam que enquanto as alterações da neuroimagem em indivíduos com TTM têm implicado regiões como o putamen e o cerebelo, as variações nos indivíduos com POC têm envolvido o córtex cíngulo anterior e o núcleo caudado.

Chamberlain et al [54], referem no seu estudo em 2006, que a implementação de estratégias pode ser considerada como uma função cognitiva dependente do circuito fronto-estriatal. O córtex cíngulo anterior e o córtex orbitofrontal são muitas vezes referenciados como estrutural e funcionalmente anormais nos doentes com POC, enquanto há pouca evidência do envolvimento destas regiões nos doentes com TTM.

Stein et al [10], em 1995, refere que os resultados da ressonância magnética funcional sugerem que a atividade dos núcleos da base diminui durante o tratamento eficaz da POC.

Evidencia ainda o envolvimento do córtex pré-frontal/orbital nos indivíduos com POC, corroborando a hipótese defendida por outros autores referidos anteriormente.

Stein e Lochner [26] referem no seu estudo em 2006 que a POC é mediada pelo estriado e consideram a hipótese de colocar no seu espectro as perturbações que igualmente apresentam psicopatologia do estriado. Referem ainda no seu estudo que a POC é caracterizada por uma atividade aumentada das áreas pré-frontais nos estudos de ressonância magnética funcional, um mecanismo compensatório que possibilita a limitação do descontrolo mediado pelo estriado.

Stein DJ [55] em 2002, corroborou a hipótese de que a POC é caracterizada pela disfunção das estratégias procedimentais mediadas pelo circuito cortico-estriatal.

A estimulação cerebral profunda do estriado ventral (*nucleus accumbens*) estimula os sintomas obsessivo-compulsivos, segundo um estudo desenvolvido por Denys et al [56] em 2010, analogamente, um trabalho publicado por Luigjes et al [57] em 2011, também associa esta estimulação cerebral a um aumento da impulsividade.

Bohne et al [58], em 2005, afirmaram que a diminuição do controlo de arrancar cabelos, na presença de dificuldades executivas se coaduna com os achados de funcionamento anormal dos circuitos fronto-estriatais na TTM.

Também Schiepek et al [59] em 2007, através de estudos de neuroimagem denotaram o envolvimento do córtex orbito-frontal, córtex cingulado anterior, núcleo caudado, amígdala, *nucleous accumbens*, o hipocampo e outras regiões, na POC.

Segundo Heuvel et al [60], num trabalho desenvolvido em 2009, a hiperatividade do córtex orbito-frontal resulta em preocupação social excessiva, meticulosidade, comportamentos de evicção, entre outros. O núcleo caudado é responsável por filtrar a

informação proveniente do córtex frontal, mas se este receber demasiadas mensagens, não consegue filtrar corretamente e a consciência adquire essa informação excessiva. Tanto as áreas estriatais como as do córtex frontal possuem um elevado número de neurónios serotoninérgicos.

Chamberlain et al [61], nos seus estudos em 2008, associaram a TTM a um incremento da densidade da substância cinzenta no complexo amigdalohipocampal esquerdo, estriado esquerdo e numerosas regiões corticais. Segundo o estudo de Kim et al [62] em 2001 estas regiões também parecem estar implicadas na POC.

Segundo Holander e Wong [63], nas suas pesquisas em 1995, a POC seria caracterizada por hiperfrontalidade, aumento da função serotoninérgica e uma tendência a exibir comportamentos ruminativos e estereotipados de modo a minimizar ou evitar o dano. As DCI seriam associadas com hipofrontalidade, função serotoninérgica diminuída e comportamento descontrolado e volátil que pode desencadear consequências negativas.

Bohne et al [64], num trabalho em 2008, afirmam que se tem demonstrado a implicação de disfunção do córtex pré-frontal na POC e na TTM, embora nem todas as pesquisas suportem esta disfunção na tricotilomania. De acordo com estes autores, entre outras funções cognitivas, o córtex pré-frontal suporta a adaptação às alterações do meio envolvente, permitindo ao indivíduo fazer escolhas apropriadas. O estudo desenvolvido permitiu evidenciar que o desempenho de inibição motora realizado pelos indivíduos com TTM não é homogéneo. Em concordância com estes resultados, os indivíduos com início mais cedo de tricotilomania, apresentavam mais impulsividade.

Carlsson [65], no seu trabalho em 2000, sugeriu que a coexistência de compulsividade e impulsividade poderia ser sugerida por três hipóteses: a primeira sugere que sistemas pré-

frontais de glutamato estariam instáveis, flutuando entre hiperatividade, produzindo sintomas compulsivos e hipoatividade resultando em sintomas impulsivos; outra hipótese indica que enquanto alguns neurónios pré-frontais de glutamato selecionados estariam hiperativos, outros estariam simultaneamente hipoativos; por último existe uma hipótese que refere a possibilidade de que os neurónios de glutamato frontoestriatais na POC, depois de longos períodos de intensa hiperatividade, pudessem ficar intermitentemente hipoativos, causando sintomatologia impulsiva. (tabela 6)

TTM	POC
Redução do volume do putamen esquerdo (um dos constituintes do estriado)	Anormalidades do núcleo caudado (outro dos constituintes do estriado)
Envolvimento do complexo amigdalohipocampal esquerdo e outras regiões cerebrais	Envolvimento do <i>nucleous accumbens</i> , complexo amigdalohipocampal esquerdo e outras regiões cerebrais
Aumento do metabolismo da glicose no cerebelo, lobo parietal direito, cíngulo anterior, córtex orbitofrontal,	Aumento do metabolismo da glicose no córtex pré-frontal/orbital e no cíngulo anterior

Tabela 6 – Alterações da neuroimagem na TTM e na POC

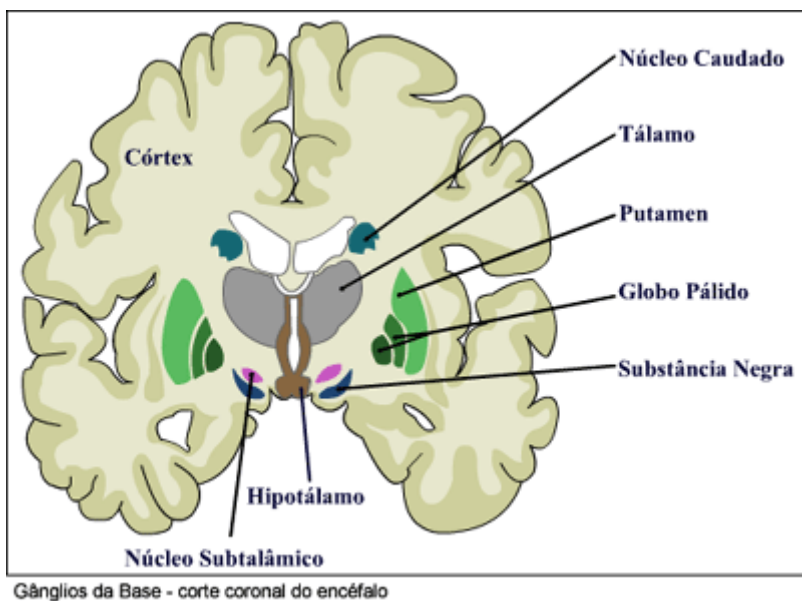


Figura 1 – Núcleos da base (in “<http://www.virtual.unifesp.br>”)

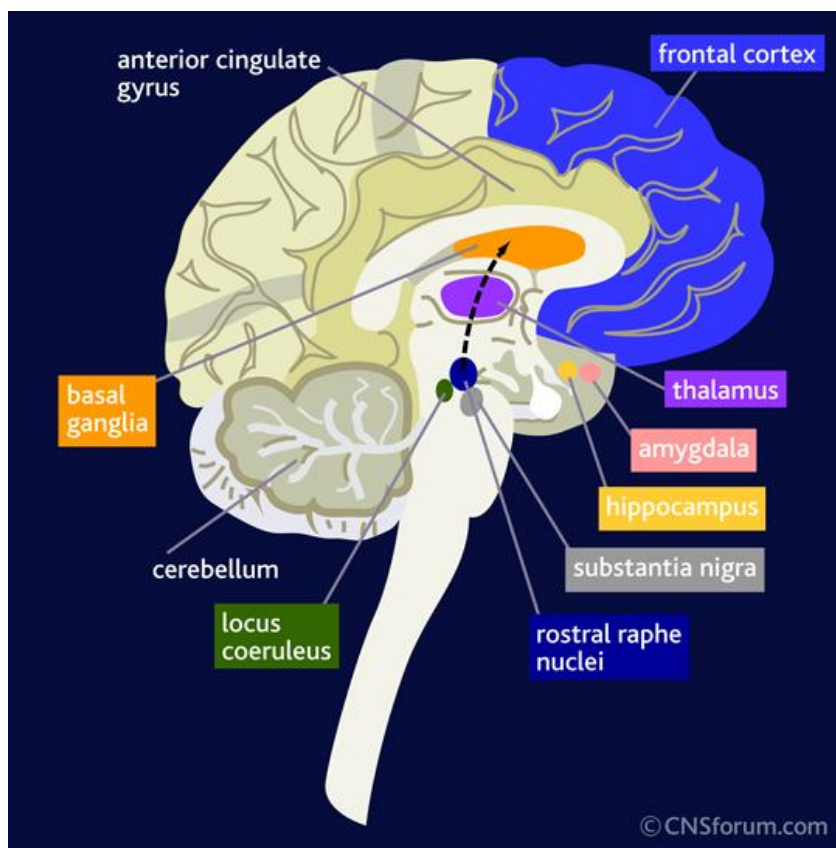


Figura 2 – Estruturas do SNC (in “<http://www.CNSforum.com>”)

Sara Ganhão dos Santos,
FMUC – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;
Dezembro 2013

3.7 - Disfunção neurocognitiva

Chamberlain et al [54], em 2006, denotou que os sintomas da POC e da TTM sugerem problemas de inibição do comportamento motor. No entanto, a POC é também caracterizada por atos mentais repetitivos e comportamentos desenvolvidos segundo regras rígidas. Segundo estes autores, estes sintomas compulsivos podem ser mediados por problemas de flexibilidade cognitiva, tal como a capacidade para mudar o foco de atenção. Compararam, deste modo, a inibição motora e a flexibilidade cognitiva em indivíduos com POC e TTM. Tanto os indivíduos com POC como os com TTM demonstraram alterações da inibição das respostas motoras. Ainda assim, no grupo de doentes com tricotilomania, o défice de controlo do impulso era especialmente severo. Daí a associação da impulsividade a estes indivíduos.

Noutro estudo descrito por Chamberlain et al [66], também em 2006, os doentes com POC mostraram inflexibilidade cognitiva e disfunção executiva, embora os doentes com TTM não, o que poderá sugerir um envolvimento mais restrito do circuito cortico-subcortical nestes últimos.

Os indivíduos com POC demonstraram dificuldades na implementação de estratégias, apesar de memória intacta. Em contraste, os doentes com TTM apresentam implementação de estratégias intacta, consistente com inflexibilidade cognitiva apenas na POC.

No entanto, no outro estudo desenvolvido por Chamberlain et al [54] em 2006, referido acima, demonstrou-se que os indivíduos com POC, tal como os indivíduos com TTM apresentavam alterações na memória espacial de trabalho. Os indivíduos com POC apresentavam ainda outras dificuldades na planificação executiva e na memória de

reconhecimento de padrões visuais. Este estudo corroborou a hipótese de que estes indivíduos apresentavam inflexibilidade cognitiva, tal como o demonstrou o estudo anterior.

Semelhantemente, noutra estudo em 2005, Bohne et al [67] também questionaram, dada a disfunção do lobo frontal na TTM e POC, se existiriam dificuldades na capacidade de inibição cognitiva e, conseqüentemente, obstáculos no funcionamento cognitivo eficaz em ambas as perturbações mencionadas.

De acordo com pesquisas elaboradas por estes autores, os pensamentos intrusivos recorrentes característicos da POC poderiam precisamente dever-se a dificuldades na capacidade de inibição cognitiva, condicionando as compulsões observadas nestes indivíduos. Em contraposição, na TTM os pensamentos intrusivos parecem desempenhar um papel menor. Segundo Bohne et al [67], no mesmo trabalho, o ato repetitivo de arrancar cabelos é suscetível de ser correspondente a um funcionamento anormal da inibição motora, uma vez que se caracteriza por um estímulo irresistível ou impulso acompanhado por prazer, alívio ou gratificação quando se realiza a atividade desejada.

Em conformidade com o trabalho destes autores, se um indivíduo considera uma informação como irrelevante e a suprime deliberadamente, esta inibição designa-se intencional. Os sintomas da POC sugerem mais um défice de inibição intencional do que na inibição não intencional. Assim, os indivíduos com POC têm mais dificuldade em desconsiderar ou suprimir estes pensamentos, depois de terem tomado consciência deles, ou seja, apresentam uma certa incapacidade de desconsiderar informação específica intencionalmente. Estes autores questionam se este défice se deve a um teor emocional, relevância de ameaça ou ambos. Também existe uma certa controvérsia no que diz respeito a este défice ser específico da POC ou mais generalizado a todas as perturbações de ansiedade

ou emocionais. A apresentação clínica da POC sugere que estes indivíduos são incapazes de impedir a recuperação de informação desagradável em situações na qual esta informação não tem relevância ou é claramente indesejada.

Os estudos de Bohne et al [67] em 2005 comprovaram então a hipótese de um défice da inibição cognitiva selectiva, na POC, devida a uma dificuldade de inibir intencionalmente a recuperação de palavras de teor negativo. Estes indivíduos apresentavam uma codificação mais elaborada da informação negativa irrelevante.

No que diz respeito ao desempenho de memória, os indivíduos com perturbação obsessivo-compulsiva recordavam significativamente menos informação nos testes de evocação, quando comparados com o grupo controlo e com o grupo com TTM, embora não apresentassem diferenças no reconhecimento dessas palavras. Estes resultados contrapõem em certa medida os resultados já referidos de Chamberlain et al [66], em 2006, nos quais estes indivíduos evidenciavam memória intacta e outros estudos de Chamberlain et al [54] em 2006, nos quais os indivíduos com POC apresentavam dificuldade de reconhecimento de padrões visuais, ainda que apresentassem alterações da memória espacial de trabalho, à semelhança do indivíduos com TTM.

Os resultados de Bohne et al [67] em 2005, sugerem então que o grupo com POC tem mais dificuldade em recuperar informação, apesar da sua capacidade de codificação estar preservada, o que indica um défice organizacional da informação em contraposição a um défice de memória.

No entanto, este estudo não demonstrou evidência de dificuldades de inibição cognitiva nos indivíduos com TTM. Por outro lado, na POC, este défice foi demonstrado, ainda que especificamente no que concerne à inibição da informação negativa. Embora os

pensamentos intrusivos aconteçam em qualquer indivíduo, tendem a ser mais frequentes e persistentes nos indivíduos com POC, uma vez que estes apresentam uma menor capacidade de os suprimir. Em consequência, o tratamento deve-se focar em estratégias de aprendizagem para diminuir o processo elaborado de codificação da informação negativa ou associada a preocupação relevante e amplificar a capacidade de suprimir a informação desagradável e as intrusões.

O estudo de Wilhelm et al [68] em 1996, indicou, analogamente, um défice específico de inibição intencional codificada para palavras com valência negativa, em detrimento daquelas com valência positiva ou neutra, nos indivíduos com POC.

Bohne et al [58] em 2005 concluiu que nem os indivíduos com TTM, nem os indivíduos com POC apresentavam défices neuropsicológicos generalizados. Os indivíduos com POC apresentavam dificuldades em aprender por retrospectiva, ou seja, através da experiência.

Neste estudo, os indivíduos com TTM demonstravam perseveração, sugerindo dificuldades de flexibilidade na resposta, ou seja, de estabelecer e iniciar a alternância de respostas. Estes autores sugerem que esta característica se manifesta clinicamente na medida em que estes indivíduos apresentam dificuldade de parar de arrancar cabelos, após esta atividade se ter iniciado.

Em consequência, Bohne et al [58] concluem que o tratamento eficaz se deveria focar em instruções para prevenir o início do episódio e ainda estratégias de treino para interromper eficazmente o acontecimento, quando iniciado. No seu trabalho em 2005, afirmaram ainda que os indivíduos com TTM, tal como os com POC, demonstraram habilidades visuoespaciais básicas e complexas comparáveis com as do grupo controlo. Para além disso, também não

encontraram diferenças significativas no desempenho da memória nestes grupos, mesmo tendo em consideração a memória verbal e não-verbal, tal como outros estudos citados anteriormente o demonstraram.

Defrontaram-se ainda com vários aspetos da função executiva preservados tanto na POC como na tricotilomania. Comparados com o grupo controlo, a capacidade de organização como uma função executiva da memória apresentava-se normal nestes dois grupos clínicos. A capacidade de planear e resolver problemas também se demonstrou igualmente preservada para estes indivíduos, neste estudo. (tabela 7)

TTM	POC
Alteração da inibição da resposta motora (+)	Alteração da inibição da resposta motora
Implementação de estratégias intacta	Inflexibilidade cognitiva Disfunção executiva, nomeadamente dificuldade na implementação de estratégias
Alteração da memória espacial de trabalho	Alteração da memória espacial de trabalho e de reconhecimento de padrões visuais
Perseveração (dificuldades na flexibilidade de resposta)	Défice de inibição intencional de informação de teor negativo Défice organizacional da informação
	Dificuldade de aprendizagem por retrospectiva

Tabela 7 – Disfunção neurocognitiva na TTM e na POC;

Legenda: (+) → alteração mais marcada nesta perturbação.

3.8 - Alterações neuroimunes

As citocinas são pequenos peptídeos usados pelas células na comunicação intercelular e no controlo do ambiente interno celular. Podem atuar na célula que as produz (efeito autócrino), em células vizinhas (efeito parácrino), ou ainda, sistemicamente (efeito endócrino). [69]

Carpenter et al [70], no seu estudo em 2002, referem que estes peptídeos desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória e imune. Segundo estes autores, várias pesquisas envolvem as citocinas numa variedade de perturbações neuropsiquiátricas, incluindo a depressão. De acordo com as suas pesquisas, a IL-6 atua numa variedade de células, regulando a resposta imune, a reação de fase aguda, a hematopoiese, e está implicada na patogénese de doenças autoimunes e inflamatórias.

Carpenter et al [70] desenvolveram, deste modo, um estudo com o objetivo de determinar se os níveis de IL-6 no fluido cerebrospinal diferem entre indivíduos com POC e controlos. Não foram detetadas diferenças nestes dois grupos. Carpenter et al [70] afirmam, no entanto, que é possível que outras citocinas estejam envolvidas, sendo necessárias mais pesquisas neste sentido. Também propõem a hipótese de que a resposta neuroimune na POC ocorra antes do início da doença ou cedo no seu desenvolvimento.

Swedo SE [71] em 1989, reportou dois casos nos quais o início da TTM após infeção estreptocócica sugeriu que a suscetibilidade genética inerente ao indivíduo, poderia ser expressa quando os auto-anticorpos induziam inflamação do SNC, numa reacção cruzada,

após a sua libertação inicial diretamente contra a bactéria estreptocócica envolvida nestas infeções.

Swedo et al [72] relatam numa descrição de casos em 1998, que a resposta autoimune após a infeção estreptocócica resulta numa disfunção estriatal e pode portanto resultar numa disfunção dos mecanismos de controlo com a subsequente emergência de tiques, compulsões e labilidade emocional.

Arnold e Richter [73] sugeriram no seu estudo em 2001, que a POC, em indivíduos suscetíveis, pode ser causada por uma resposta autoimune a infeções estreptocócicas. O termo PANDAS, que se refere a perturbações pedopsiquiátricas/neurológicas associadas com infeções estreptocócicas, tem sido usado para descrever um subgrupo de crianças com um início abrupto e exacerbações de POC ou tiques, após estas infeções. (tabela 8)

Mecanismos neuroimunes possivelmente envolvidos nestas perturbações
Envolvimento de citocinas na resposta neuroimune destas perturbações antes do início da doença ou cedo no seu desenvolvimento; Reação cruzada pós-infeção estreptocócica.

Tabela 8 – Mecanismos neuroimunes possivelmente envolvidos nestas perturbações

3.9 - Tratamento farmacológico e comportamental

De acordo com Y.A. Ferrão et al [24], em 2009, o glutamato, a serotonina e a dopamina desempenham um papel importante na modulação dos circuitos cortico-estriatais que sustentam a POC. Segundo estes autores ainda existem poucos estudos destes circuitos na TTM. Ainda assim, de acordo com o seu trabalho, os agonistas da dopamina têm demonstrado exacerbação da TTM, tal como os antagonistas da dopamina têm demonstrado um papel importante na farmacoterapia. Goodman et al [74], em 1990, afirmaram que os agonistas da dopamina despoletam o aumento dos sintomas também na POC, pelo que O' Sullivan et al [75] em 1999, indicam que os antagonistas dos recetores da dopamina são úteis no tratamento de ambas as perturbações.

Swedo et al [52], em 1989, num estudo randomizado, duplamente cego, concluíram que a clomipramina era superior à desipramina a reduzir os sintomas de TTM, naqueles em que o tratamento era completo. No entanto, Ninan et al [76] em 2000 também compararam a terapêutica comportamental com clomipramina e placebo no tratamento da tricotilomania, percebendo que a terapia comportamental era superior à clomipramina e ao placebo a reduzirem estes sintomas, apesar desta terapêutica farmacológica também se ter demonstrado eficaz. Diefenbach et al [77] também relataram uma investigação em 2000, com resultados semelhantes.

Swedo SE [78] sugeriu ainda, num estudo em 1993, que combinar farmacoterapia com terapia comportamental pode ser eficaz para o tratamento de TTM de longo prazo.

De acordo com o estudo de Ninan et al [79] em 1992, um subconjunto de indivíduos com POC têm aumento do ácido 5-hidroxi-indolacético no fluido cérebro-espinhal, o qual decresce durante o tratamento eficaz com clomipramina. Estes níveis são idênticos nos indivíduos com TTM e deste modo, os níveis de ácido 5-hidroxi-indolacético correlacionam-se com o grau de resposta a este fármaco.

Pollard et al [80] em 1991, referem a não eficácia a longo prazo na TTM, mas em oposição um estudo desenvolvido por Swedo SE [78] em 1993, demonstra essa eficácia.

Winchel et al [81] em 1992 demonstraram que a fluoxetina em doses superiores a 80 mg/dia era eficaz na TTM. Koran et al [82], também em 1992, corroborou a eficácia da fluoxetina na TTM. Contrariamente, Christenson et al [83], em 1991, não documentaram eficácia da fluoxetina num ensaio controlado por placebo, no qual os doentes recebiam seis semanas deste princípio ativo em doses superiores a 80 mg/dia. Noutro estudo em 1991, Christenson et al [84] evidenciaram a resposta da TTM ao lítio, o qual não obtém resposta para a POC.

Schreider et al [85] em 2011, depreenderam que a clomipramina e a fluoxetina demonstram eficácia semelhante a reduzir o comportamento de arrancar cabelos na tricotilomania, baseando-se num estudo randomizado duplamente cego de vinte semanas, com dez semanas para cada fármaco. Contudo, Minnen et al [86], num estudo em 2003, indicaram que a fluoxetina foi ineficaz para o tratamento da TTM.

Também uma meta-análise relativa ao tratamento comportamental e farmacológico na tricotilomania, desenvolvida por Bloch et al [87], em 2007, evidenciou uma superioridade da clomipramina em relação ao placebo. No entanto, outros fármacos inibidores da recaptção da

serotonina como a fluoxetina e a sertralina não se demonstraram superiores ao placebo neste estudo.

O’Sullivan et al [75], em 1999, desenvolveram um estudo randomizado duplamente cego durante seis semanas, em que dezassete indivíduos com tricotilomania recebiam ou naltrexona ou placebo. O grupo que recebeu naltrexona demonstrou diminuição da severidade dos sintomas, quando comparado com o grupo placebo.

Van Ameringen et al [88], em 2010, através de um estudo randomizado duplamente cego de doze semanas, demonstraram uma resposta de 85% no grupo que recebia olanzapina, em contraposição com 17% no grupo placebo.

Franklin et al [89] em 2011, também corroboraram a hipótese já descrita por outros autores e mencionada acima, de que novos fármacos têm demonstrado eficácia no tratamento da tricotilomania, como por exemplo a naltrexona (antagonista opióide), N-acetilcisteína (modulador do glutamato) e a olanzapina (neuroléptico atípico).

Num estudo em 2007 realizado por Gadde et al [90], alguns tricotilomaníacos experienciaram melhoria significativa após tratamento com escitalopram.

Moretti M [91] no seu trabalho em 2008 indica que o uso de lamotrigina, um estabilizador do humor, revelou-se com efeito significativo no tratamento da TTM.

Grant et al [20] em 2006, concluíram perante as suas pesquisas, que embora o tratamento de primeira linha na POC seja um SSRI, a eficácia destes fármacos na TTM não é muito convincente. Para além disso, acrescentam que os indivíduos com TTM que são eficazmente tratados com SSRI’s têm mais recaídas de sintomas do que os indivíduos com POC tratados do mesmo modo. Segundo estes autores, outros agentes farmacológicos (naltrexona, lítio, antipsicóticos atípicos) que têm demonstrado benefício para a TTM, não o

demonstram para a POC. Indicam igualmente que apesar de tanto a TTM como a POC responderem a intervenções de comportamento, os moldes de tratamento comportamental diferem substancialmente.

Pollard et al [80] em 1991 similarmente denotaram que em oposição à POC, as perturbações de controlo do impulso embora apresentem uma resposta rápida ao tratamento farmacológico, esta rapidamente se atenua com o tempo.

Segundo Junior et al [92], em 2008, apesar do papel da serotonina ter sido postulado na TTM e em outras DCI, o uso de SSRI's no tratamento da TTM tem-se demonstrado inadequado. Uma possibilidade poderá ser o envolvimento de outras vias e neurotransmissores, como os opióides e a dopamina.

De facto, as hipóteses da dopamina, glutamato ou GABA na TTM suportam o uso dos estabilizadores de humor, antipsicóticos e medicamentos relacionados com a dopamina, de acordo com o estudo de Shoenfeld BA et al [93], em 2012. Segundo estes autores, os resultados mais promissores têm sido os que envolvem a terapia cognitivo-comportamental e os antagonistas opióides.

Stein and Lochner em 2006 [26], afirmam igualmente que o sistema serotoninérgico, o sistema dopaminérgico e o sistema glutaminérgico, desempenham um papel importante nas estratégias de procedimento.

De acordo com Friman et al [94], num estudo realizado em 1984, o tratamento comportamental mais eficaz para a TTM é a reversão do hábito. O objetivo é aumentar a consciência do comportamento designado, ensinar técnicas alternativas, manter a motivação e aumentar as generalizações.

De acordo com Flessner [95], em 2011, a terapêutica comportamental de reversão do hábito é composta por três componentes: inicialmente é importante identificar os sinais premonitórios para o comportamento em questão, de seguida deve-se usar exercícios alternativos quando se identificam estes sinais e por último, mas o mais importante, o suporte social desempenhado por um membro familiar ou amigo, de modo a incentivar estes exercícios.

Segundo Castle and Phillips [96], em 2006, a técnica de reversão do hábito referida para a tricotilomania, difere da exposição e prevenção de resposta utilizada na POC. Na primeira, a ênfase está na alteração dos padrões e associações ao ato de arrancar o cabelo, contrariamente ao que se pretende atingir na segunda. (tabela 9)

TTM	POC
Antagonistas da dopamina	Antagonistas da dopamina
Terapêutica comportamental> clomipramina> desipramina	Clomipramina
Fluoxetina	Fluoxetina
Lítio	Sertralina
Escitalopram	Escitalopram
Naltrexona	Outros SSRI's
Olanzapina	Terapêutica comportamental: exposição e prevenção de resposta
N-acetilcisteína	
Lamotrigina	
Terapêutica comportamental: reversão do hábito	

Tabela 9- Tratamento farmacológico e comportamental na TTM e POC.

Capítulo IV – Discussão

No que diz respeito à epidemiologia destas duas perturbações, verifica-se uma prevalência aproximadamente semelhante. [4] [5]

No entanto, se por um lado a tricotilomania é mais frequente no sexo feminino, a verdade é que a POC não evidencia uma diferenciação significativa por géneros. [6]

Para além disso, verifica-se um início mais cedo da perturbação no que concerne à TTM. [6-8]

Apesar de nas crianças a TTM apresentar uma evolução autolimitada, tanto a TTM como a POC com início na adolescência/idade adulta, se desenvolvem com perturbações crónicas. [10]

A TTM e a POC englobam perspetivas etiológicas bastante semelhantes, as quais têm sido estudadas em detalhe e cujos resultados sugerem um modelo biopsicossocial no seu cerne. O trauma infantil tem sido bastante investigado como causa possível e, de facto, vários estudos demonstram a existência de acontecimentos deste foro na infância destes indivíduos, sendo que um défice emocional está patente. Existe igualmente uma possibilidade de ambos resultarem de uma tentativa de lidar com níveis aumentados de ansiedade ou *stress*. Assim, ambas podem resultar do mesmo processo, sendo que pode eventualmente existir uma que surja como fenómeno primário. Exemplificando, no contexto de existir uma perturbação de controlo do impulso subjacente, as obsessões podem surgir como um mecanismo de controlo desempenhado pelo próprio. [11-15] [18]

A TTM também pode surgir perante uma etiologia de desequilíbrio sensorial. Neste sentido, não existem estudos causais que o sugiram para a POC. [17]

Fenomenologicamente, a TTM e a POC apresentam diversas semelhanças, mas igualmente várias diferenças. De facto, existe uma correlação entre a dificuldade de controlar os comportamentos típica da TTM e os rituais excessivos, desnecessários e indesejados da POC. Diferentemente, enquanto os indivíduos com TTM cometem mais riscos e se identificam com uma busca insaciável de novidades e novas sensações, os indivíduos com POC, opostamente, evitam os riscos e tudo aquilo que possa apresentar um dano subjacente. [3] [19] [20]

Analogamente estas perturbações evidenciam um agravamento durante a menstruação, todavia, apenas a POC apresenta um início/agravamento relacionado com a gravidez/puerpério. [3]

Ambas demonstram uma disfunção dos mecanismos que equilibram os níveis internos de tensão, manifestando-se por comportamentos repetitivos, estereotipados, compulsivos. Apresentam semelhantemente uma falta de capacidade para controlar a vontade e algum grau de resistência. Aliás a TTM focal/consciente é bastante semelhante à POC, em termos fenomenológicos. [17] [21-23]

Todavia, se esmiuçarmos a questão percebe-se com clareza que na POC existem compulsões numa variedade de situações, para além de que se denota uma variação dos sintomas ao longo do tempo. Contrariamente, tal não sucede na TTM, até porque nesta perturbação não existem obsessões a anteceder as compulsões. [6]

Outra discrepância crucial entre estas duas perturbações é a evidência de que na TTM existem sentimentos de prazer/gratificação após a realização do ato, sendo que na POC apenas é precedido por uma diminuição da ansiedade subjacente. Divergentemente a TTM apresenta uma menor duração dos sintomas e a POC implica uma maior interferência no tempo. [24] [25]

Mais discrepâncias se sugerem, nomeadamente, na TTM identifica-se uma característica egossintónica no momento sintomático, mas posteriormente manifesta-se de forma egodistónica. Por outro lado, a POC apresenta-se com uma característica egodistónica em toda a sua evolução sintomática. Resumidamente os indivíduos com TTM acreditam que terão benefício se não desempenharem determinado comportamento, porém os indivíduos com POC acreditam que algo prejudicial pode ocorrer se não atuarem em conformidade. [21]

Estas perturbações apresentam diversas comorbilidades em comum, o que similarmente pode sugerir uma proximidade em termos de espectro. Assim, as perturbações do humor, ansiedade generalizada, abuso de substâncias e perturbações alimentares podem coexistir num indivíduo com TTM ou POC. No entanto, importa referir que embora possivelmente presentes em ambas, existe uma maior identificação destas perturbações no que diz respeito aos indivíduos com perturbação obsessivo-compulsiva. De igual modo, no que respeita às perturbações alimentares também se denota uma ligeira disparidade quando se esmiuça mais a questão. Na verdade, a bulimia é mais comum nos tricotilomaníacos e a anorexia nervosa prevalece mais nos indivíduos com POC. [1] [3] [10] [20] [22] [24] [25] [28] [32]

Quando se investiga a prevalência da TTM nos indivíduos com POC, efetivamente esta está mais presente do que na população em geral, contudo a existência de POC nos indivíduos com tricotilomania apresenta resultados superiores. [3] [8] [14] [23] [29-33]

Analogamente estas duas perturbações são mais frequentes em familiares de indivíduos com TTM, embora se verifique que a POC se demonstra ainda mais comum nos familiares de indivíduos com POC. Mas a TTM, identicamente, ocorre mais comumente nestes familiares. [34-37]

Também se denotou uma concordância entre gémeos na TTM, evidenciando igualmente uma possível predisposição genética inerente a esta patologia. Existem vários genes descritos possivelmente envolvidos, tal como o gene que codifica a proteína SAPAP 3. Este gene parece estar relacionado com ambas as perturbações, embora nem todos os estudos o corroborem. A variante de 5HT2A também tem demonstrado evidência nestas patologias em questão. Outros genes possivelmente com envolvimento na predisposição para a tricotilomania são o gene *hoxB8* e o gene *SLITRK1*. Apesar disso, o seu envolvimento não se verifica para a POC. [38-45]

Outra área que também tem evidenciado similaridades e divergências nestas patologias é a neuroimagem. Estudos com ressonância magnética funcional e PET têm demonstrado resultados interessantes.

O estriado apresenta anormalidades em ambas as perturbações, no entanto, um olhar mais atento denota que se trata do envolvimento de constituintes diferentes desta mesma estrutura. Mais especificamente na TTM assiste-se a uma redução do volume do putamen esquerdo e na POC manifestam-se anormalidades do núcleo caudado. O complexo

amígdalohipocampal esquerdo apresenta alterações em ambas as patologias, mas na POC acrescenta-se ainda o envolvimento do *nucleous accumbens*, entre outras regiões cerebrais.

[26] [46-48] [53] [56] [57] [59] [61] [62]

Nos estudos de PET, as áreas que apresentam um metabolismo aumentado na TTM são o cerebelo, o lobo parietal direito, o cíngulo anterior e o córtex orbitofrontal. Estas duas últimas áreas também apresentam um metabolismo da glicose aumentado na POC. As alterações metabólicas similares descritas, predizem alguma semelhança na resposta à farmacoterapia nestas duas perturbações. [49] [50]

A função neurocognitiva também é passível de um debruçar mais atento, pelo que várias alterações podem ser percebidas neste contexto e assim clarificar um pouco mais a proximidade entre estas duas entidades clínicas.

Tanto a TTM como a POC apresentam uma alteração da inibição da resposta motora, sendo que esta é particularmente mais preponderante na primeira. No entanto, os indivíduos com TTM apresentam uma implementação de estratégias intacta. Os indivíduos com POC, pelo contrário, denotam inflexibilidade cognitiva, disfunção executiva, nomeadamente no que concerne à implementação de estratégias. [54] [66] [67]

Ambos apresentam alteração da memória espacial de trabalho, mas aos indivíduos com POC acrescenta-se a dificuldade de reconhecimento de padrões visuais. [54]

Uma característica bastante evidente nos indivíduos com TTM é a perseveração, a qual denota dificuldades na flexibilidade de resposta. [58]

Os indivíduos com POC apresentam um défice de inibição intencional de informação de teor negativo, pelo que os pensamentos intrusivos são mais frequentes nestes indivíduos,

que apresentam uma dificuldade inerente de os suprimir. Denota-se um défice na organização cerebral da informação e ainda alguma dificuldade de aprendizagem por retrospectiva nos indivíduos com esta perturbação. [58] [67] [68]

Aborda-se o envolvimento de citocinas na resposta neuroimune da POC antes do início da doença ou cedo no seu desenvolvimento. Também na TTM existe a possibilidade de respostas neuroimunes subjacentes, sendo que a hipótese mais sugerida é aquela que denota uma reação cruzada após uma infeção estreptocócica, tal como sugerido para a POC. [70-73]

Por último, o tratamento destas duas perturbações também possibilita uma discussão nesta temática, uma vez que apresenta semelhanças, mas igualmente ligeiras desigualdades.

Os antagonistas da dopamina demonstram interesse em ambas as perturbações, assim como os SSRI's e mais recentemente o escitalopram. No entanto, na TTM, a terapêutica comportamental demonstra superioridade em termos de eficácia em relação à clomipramina e ao placebo. Quanto à fluoxetina, apesar de indubitavelmente eficaz na POC, na TTM os estudos desenvolvidos evidenciam alguma contradição. Uns demonstram eficácia quando se utiliza este princípio ativo numa dose superior a 80 mg por dia, no entanto, outros não demonstram evidência suficiente para o afirmar. [52] [74-77] [79] [81-83] [85-87] [90]

Outros fármacos têm demonstrado eficácia no tratamento da tricotilomania, os quais não demonstram interesse na terapêutica farmacológica da POC. Exemplos disso são o lítio, a naltrexona, a olanzapina, a N-acetilcisteína, a lamotrigina, entre outros. [75] [84] [88] [89] [91]

Para além disso, apesar de ambas responderem aos SSRI's, alguns autores afirmam que a TTM se alia a uma maior recaída de sintomas. [20] [80]

A terapêutica comportamental também se rege por modos divergentes nestas duas entidades clínicas. A reversão do hábito demonstra bastante eficácia na tricotilomania, em oposição à técnica mais utilizada nos indivíduos com POC, a exposição e prevenção de resposta. [94-96]

Existem, deste modo, importantes semelhanças no tratamento da TTM e da POC. Ambas respondem preferencialmente à clomipramina em comparação com a desipramina e respondem a técnicas comportamentais. Ou seja, ambas são caracterizadas por comportamentos repetitivos indesejados que respondem preferencialmente aos inibidores da recaptção da serotonina em detrimento dos inibidores da recaptção da noradrenalina. [52] [79]

Capítulo V – Conclusão

A TTM e a POC constituem duas entidades clínicas que merecem uma investigação aprofundada e detalhada no sentido de uma melhor compreensão e análise da sua génese, desenvolvimento, evolução e das suas repercussões no indivíduo e na sociedade. Existem ainda muitos casos subdiagnosticados, uma vez que os critérios e as suas margens ainda são muito ténues e a verdade é que ainda não se conhece tudo sobre esta temática, permitindo que outros casos existam por diagnosticar. Assim, é fundamental clarificar ao máximo esta temática, para um melhor diagnóstico, abordagem e terapêutica.

A sugestão de que estas duas perturbações pertencem ao mesmo espectro é suportada por alguns estudos, mas outros ainda permitem concluir que ainda existem muitas disparidades incompreendidas e que dificultam a sua categorização indubitável no mesmo espectro clínico.

De facto, apesar de similarmente prevalentes e crónicas, apresentam diferentes idades de início, tal como uma distribuição por géneros divergente.

Existe, no entanto, uma sobreposição bastante significativa em termos etiológicos. No que concerne à fenomenologia destas patologias surge novamente bastante controvérsia. Os investigadores denotam tanto semelhanças importantes neste contexto, como disparidades que não podem simplesmente ser ignoradas de ânimo leve.

Outro fator que sustenta a proximidade clínica destas duas perturbações é a existência de várias comorbilidades em comum e o fato de serem mais frequentes em indivíduos que já sofrem de uma das duas condições. Analogamente a nível familiar e genético se demonstra uma concordância considerável.

Também a neuroimagem indica resultados conflitantes. Se por um lado existe evidência de ativação ou hipofuncionalidade de áreas comuns, por outro existem áreas envolvidas numa perturbação que não o são na outra.

A função neurocognitiva é outro assunto que após detalhe exaustivo permite aflorar parencas e dissemelhanças fundamentais.

Ambas as perturbações evidenciam a possibilidade do envolvimento de respostas neuroimunes na sua génese, o que também pressupõe alguma familiaridade nosológica.

Também a resposta aos SSRI's suporta a proximidade destas duas patologias. Apesar disso, a resposta a estes fármacos não é exatamente igual nas duas perturbações em questão, tal como existem novos fármacos que demonstram eficácia para uma em detrimento da outra.

Identicamente a terapia comportamental molda-se por técnicas distintas, apesar de eficaz na TTM a na POC.

Perante estes resultados, não se consegue afirmar indubitavelmente que estas perturbações pertencem ao mesmo espectro, no entanto, existem várias semelhanças que sustentam a hipótese de uma proximidade considerável. Deste modo, a partilha do mesmo espectro não é passível de ser excluída, mas sustenta-se a ideia de que a serem englobados no mesmo grupo, pertenceriam a pólos opostos deste mesmo espectro.

Ainda assim, mais estudos seriam necessários para colmatar as incongruências que permanecem por esclarecer.

Capítulo VI – Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Braz Saraiva, pela atenção e disponibilidade dedicadas.

Agradeço igualmente a todas as pessoas importantes na minha vida, pelo apoio demonstrado em todas as decisões ao longo do meu percurso.

Capítulo VII - Referências bibliográficas

- [1] Christenson GA: Trichotillomania-from prevalence to comorbidity. *Psychiatr Times* 1995; 12(9):44-8.)
- [2] Grant JE and Odlaug BL: Clinical characteristics of trichotillomania with trichofagia. *Compr Psychiatry*. 2008;49:579-84.)
- [3] Lochner C, Seedat S, du Toit PL, Nel DG, Niehaus DJ, Sandler R et al: Obsessive-compulsive disorder and trichotillomania: a phenomenological comparison. *BMC Psychiatry* 2005, 5:2).
- [4] Mannino FV and Delgado RA: Trichotillomania in children: a review. *Am J Psychiatry* .1969; 126:505-11
- [5] Azrin NH and Nunn RG. *Habit control in a day*. New York:Simon and Schuster;1978
- [6] Flessner CA, Busch AM, Heideman PW and Woods DW: Acceptance-enhanced behavior therapy for trichotillomania and chronic skin picking: exploring the effects of component sequencing. *Behav Modif* 2008;32 (5):579-94.)
- [7] Fornaro M, Gabrielli F, Albano C, Fornaro S, Rizzato S, Mattei C et al: Obsessive-compulsive disorder and related disorders: a comprehensive survey; *Annals of General Psychiatry* 2009, 8:13
- [8] Cohen L, Stein D, Simeon D, Spadaccini E, Rosen J, Aronowitz B et al (1995): Clinical profile, comorbidity, the treatment history in 123 hair pullers: a survey study. *J Clin Psychol*.56, 319-326

- [9] Stewart SE, Jenike MA and Keuthen NJ: Severe Obsessive-Compulsive Disorder with and without Comorbid Hair Pulling: Comparisons and Clinical Implications, *J Clin Psychiatry* 66:7, July 2005
- [10] Stein DJ, Simeon D, Cohen LJ and Hollander E: Trichotillomania and Obsessive-Compulsive Disorder; *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (suppl 4)
- [11] Foa EB and Kozak MJ. Beyond the efficacy ceiling? Cognitive behavior therapy in search of theory. *Behav Ther.*1997;28:601-11
- [12] Lochner C, du Toit PL, Zungu-Dirwayi N, Marais A, van Kradenburg J, Seedat S et al: Childhood trauma in obsessive-compulsive disorder, trichotillomania and controls. *Depression and anxiety* 15:66-68 (2002)
- [13] Schnurr R and Davidson S: Trichotillomania in a ten year old boy: gender identity issues formulated in terms of individual and family factors. *Can J Psychiatry* 1989;34:721-724
- [14] Fontenelle LF, Mendlowicz MV and Versiani M: Impulse control disorders in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2005),59,30-37.)
- [15] Stein DJ, Hollander E, Simeon D and Cohen L: Impulsivity scores in patients with obsessive-compulsive disorder. *J.Nerv.Ment.Dis.*1994;182:240-241.
- [16] Friman PC, Finney JW and Christopherson ER: Behavioral treatment of trichotillomania: an evaluative review. *Behav Ther.*1984;15:249-65
- [17] Penzel F: *The hair-pulling problem: a complete guide to trichotillomania.* New York:oxford University Press; 2003, p.21
- [18] Toledo EL, Taragano RO, Cordás TA: Tricotilomania; *Rev Psiq Clin.*2010;37(6):251-9
- [19] Kim SW and Grant JE: Personality dimensions in pathological gambling disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research* 2001; 104 (3):205-212

- [20] Grant JE and Potenza MN: Compulsive aspects of impulse-control disorders. *Psychiatr Clin North Am.*2006; 29(2):539-x.)
- [21] Ferrão YA, Almeida VP, Bedin NR, Rosa R and Busnello ED: Impulsivity and Compulsivity in patients with trichotillomania or skin picking compared with patients with obsessive-compulsive disorder; *Comprehensive Psychiatry* 47 (2006) 282-288
- [22] Tükel R, Keser V, Karali NT, Olgun TO, Calıkuşu C: Comparison of clinical characteristics in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *Anxiety Disorders* 15 (2001) 433-441).
- [23] Du Toit PL, van Kradenburg J, Niehaus DJ and Stein DJ: Characteristics and phenomenology of hair-pulling: an exploration of subtypes. *Comprehensive Psychiatry*, vol 42, No3 (May/June), 2001:pp 247-256).
- [24] Ferrão YA, Miguel E, Stein DJ: Tourette's syndrome, trichotillomania and obsessive-compulsive disorder: How closely are they related? ; *Psychiatry Research* 170 (2009) 32-42
- [25] Stanley MA, Swann AC, Bowers TC, Davis ML and Taylor DJ – A comparison of clinical features in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder- *Behav.Res.Ther.*Vol.30, No.1, pp.39-44, 1992
- [26] Stein DJ and Lochner C – Obsessive Compulsive Spectrum Disorders: A Multidimensional Approach – *Psychiatr Clin N Am* 29 (2006) 343-351
- [27] Stein DJ and Hollander E - Cognitive science and obsessive-compulsive disorder. In: Stein DJ, Young JE, editors. *Cognitive science and clinical disorders*. San Diego:Academic Press;1992
- [28] Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148:365-370

- [29] Grant JE, Mancebo M, Pinto A, Eisen JL and Rasmussen SA: Impulse control disorders in adults with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2006;40(6):494-501.)
- [30] Grant JE, Mancebo MC, Eisen JL, Rasmussen SA: Grant et al: Impulse control disorders in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.*2010; 175(1-2):109.
- [31] Jaisoorya T.S, Reddy Y.C.J and Srinath – The Relationship of Obsessive-Compulsive Disorder to Putative Spectrum Disorders: Results from an Indian Study; *Comprehensive Psychiatry*, Vol. 44, No.4 (July/August), 2003: pp 317-323
- [32] Bienvenu OJ, Sameuls JF, Riddle MA, Hoehn-Saric R, Liang K Y, Cullen BAM. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biol Psychiatry* 2000;48:287-293
- [33] Lovato L, Ferrão YA, Stein DJ, Shavitt RG, Fontenelle LF, Vivan A et al - Skin picking and trichotilomania in adults with obsessive-compulsive disorder; *Comprehensive Psychiatry* 53 (2012) 562-568
- [34] Lenane MC, Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Sceery W, Guroff JJ, 1992: Rates of obsessive-compulsive disorder in first degree relatives of patients with trichotillomania: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 33, 925-933
- [35] Christenson GA, Mackenzie TB, Reeve EA, 1992. Familial trichotillomania. *The American Journal of Psychiatry* 149, 283
- [36] Rasmussen and Eisen J: Epidemiology and clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management* .2nd ed. Chicago, III: Year book: 1990

- [37] Nestadt G, Addington A, Samuels J, Liang KY, Bienvenu OJ, Riddle M et al; 2003; The identification of OCD-related subgroups based on comorbidity. *Biological Psychiatry* 53 (10), 914-920.
- [38] Novak CE, Keuthen NJ, Stewart SE, Pauls DL: A twin concordance study of TTM. *Am J Genet* 2009; 150:944-9
- [39] Zuchner S, Wendland JR, Ashley-Koch AE, Collins AL, Tran-Viet KN, Quinn K et al: Multiple rare SAPAP3 missense variants in trichotillomania and OCD. *Mol Psychiatry* 2009;14(1):6-9
- [40] Bienvenu OJ, Wang Y, Shugart YY, Welch JM, Grados MA, Fyer AJ et al: Sapap3 and pathological grooming in humans: results from the OCD collaborative genetics study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B(5):710-20
- [41] Boardman L, Merwe L van der, Lochner C, Kinnear CJ, Seedat S, Stein DJ et al :Investigating SAPAP3 variants in the etiology of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania in the South African white population); *Comprehensive Psychiatry* 52 (2011) 181-187
- [42] Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJ, Knowles JA, Moolman-Smook JC et al (2004): Early-versus late –onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Research* 128 (2), 175-182.
- [43] Greer JM and Capecchi MR (2002): HoxB8 is required for normal grooming behavior in mice. *Neuron* 33(1), 23-34.
- [44] Abelson JF, Kwan KY, O’Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM et al (2005): sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette’s syndrome. *Science* 310 (5746), 317-320.

- [45] Zuchner S, Cuccaro ML, Tran-Viet KN, Cope H, Krishnan RR, Pericak-Vance MA et al (2006): SLITRK1 mutations in trichotillomania. *Molecular Psychiatry* 11 (10), 887-889.
- [46] Stein DJ, Coetzer R, Lee M, Davids B and Bouwer C: Magnetic resonance brain imaging in women with obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Psychiatry Res* 1997;74:177-182
- [47] O’Sullivan RL, Rauch SL, Breiter HC, Grachev ID, Baer L, Kennedy DN et al: Reduced basal ganglia volumes in trichotillomania measured via morphometric magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 1997;42:39-45
- [48] Keuthen NJ, Makris N, Schlerf JE, Martis B, Savage SR, McMullin K et al: Evidence for reduced cerebellar volumes in trichotillomania. *Biological Psychiatry* 61 (3), 374-381;2007.
- [49] Swedo SE, Rapoport JL, Leonard HL, Schapiro MB, Rapoport SI, Grady CL; 1991: Regional cerebral glucose metabolism of women with trichotillomania. *Archives of General Psychiatry* 48, 828-833.
- [50] Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:739-744.
- [51] Stein DJ, van Heerden B, Hugo C, van Keradenburg J, Warwick J, Zungu-Dirwayi et al: 2002. Functional brain imaging and pharmacotherapy in trichotillomania. Single photon emission computed tomography before and after treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 26, 885-890.
- [52] Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, Lenane MC, Goldberger EL and Cheslow DL, 1989. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). *The New England Journal of Medicine* 321, 497-501.

[53] Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW and Sahakian BJ – the neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:399-419.

[54] Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW and Sahakian BJ: Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1282-1284

[55] Stein DJ. Seminar on obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397-405

[56] Denys D, Mantione M, Figeo M, van den Munckhof P, Koerselman f, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 2010;67:1061-8

[57] Luigjes J, Mantione M, van den Brink W, Schuurman PR, van den Munckhof P, Denys D. Deep brain stimulation increases impulsivity in two patients with obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*:2011

[58] A Bohne, C R.Savage, T Deckersbach, N J. Keuthen, MA Jenike, B Tuschen-Caffier et al : Visuospatial abilities, Memory, and Executive Functioning in Trichotillomania and Obsessive-Compulsive Disorder; *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27:385-399,2005

[59] Schiepek G, Tominschek I, Karch S, Mulert C, Pogarell O: Neuroimaging and the neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2007, 57:379-394

- [60] Heuvel OA van den, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vreken H, Groenewegen HJ, Uylings HB et al: The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 2009, 132:853-868
- [61] Chamberlain SR, Menzies LA, Fineberg NA, del CN, Suckling J, Craig K et al : Grey matter abnormalities in trichotillomania: morphometric magnetic resonance imaging study; *Br J Psychiatry* 2008;193 (3):216-21
- [62] Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH et al: Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* 2001;179:330-4
- [63] Holander E and Wong CM: Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1995;56 (Suppl.4):3-6.
- [64] A Bohne, CR Savage, T Deckersbach, NJ Keuthen, S Wilhelm: Motor inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder; *Journal of Psychiatric Research* 42 (2008) 141-150
- [65] Carlsson ML. On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr. Scand.*2000;102:401-413.
- [66] Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW and Sahakian BJ: Strategy implementation in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Psychol Med* 2006;36:91-97.
- [67] A Bohne, NJ Keuthen, B Tuschen-Caffier, S Wilhelm: Cognitive inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder; *Behaviour Research and Therapy* 43 (2005)923-942

- [68] Wilhelm S, McNally RJ, Baer L and Florin I (1996): Directed forgetting in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 14, 633-641
- [69] Pinto, Anabela Mota: *Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações*; Edições Lidel
- [70] Carpenter LL, Heninger GR, McDougle CJ, Tyrka AR, Epperson CN and Price LH: Cerebrospinal fluid interleukin-6 in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Psychiatry Research* 112 (2002) 257-262.
- [71] Swedo SE: Rituals and releasers: An ethological model of obsessive compulsive disorder. *Obsessive Compulsive Disorder in children and adolescents*. Washington, American Psychiatry Press, 1989, pp 269-288
- [72] Swedo SE, Leonard HL, Garvey M Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155:264-71
- [73] Arnold PD and Richter MA; Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *CMAJ*; 2001 Nov 13;165(10):1353-8.
- [74] Goodman WK, McDougle CJ, Lawrencw LP., Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51S:36-43
- [75] O’Sullivan R, Christenson GA, Stein DJ. Pharmacotherapy of trichotillomania. In: Stein DJ, Christenson GA, Hollander E, editors. *Trichotillomania*. Washington (DC): American Psychiatry Press; 1999
- [76] Ninan PT., Rothbaum BO, Marsteller FA et al (2000): A placebo-controlled trial of cognitive behavioral therapy and clomipramine in trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 61 (1):47-50

- [77] Diefenbach GJ, Reitman D and Williamson DA. Trichotillomania: a challenge to research and practice. *Clin Psychol Rev.* 2000; 20 (3):289-309.
- [78] Swedo SE, 1993. Is trichotillomania an obsessive-compulsive spectrum disorder? In: Hollander E (Ed), *The Obsessive-Compulsive Related Disorders*. American Psychiatry Press, Washington DC.
- [79] Ninan PT, Rothbaum BO, Stipetic M, Levine RJ and Risch SC. - CSF 5HIAA as a predictor of treatment response in trichotillomania . *Psychopharmacol Bull* 1992;28:451-455
- [80] Pollard CA, Ibe IO, Krojanker DN, Kitchen AD, Bronson SS and Flynn TM: Clomipramine treatment of trichotillomania: a follow-up report on four cases. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991; 52:128-139
- [81] Winchel R. Trichotillomania: presentation and treatment. *Psychiatric Annals* 1992; 22:84-89.
- [82] Koran LM, Ringold A and Hewlett W. Fluoxetine for trichotillomania: an open clinical trial. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:145-149
- [83] Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE and Callies AL. A placebo-controlled, double-blind crossover study of fluoxetine in trichotillomania. *Am J Psychiatry* 1991;148:1566-1571.
- [84] Christenson GA, Popkin MK, Mackenzie TB and Realmuto GM. Lithium treatment of chronic hair pulling. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:116-120.
- [85] Schreider L, Odlaug BL and Grant JE: Impulse control disorders: updated review of clinical characteristics and pharmacological management; February 2011; *frontiers in Psychiatry*

- [86] Van Minnen A, Hoogduin KA, Keijsers GP, Hellenbrand I and Hendriks GJ: Treatment of trichotillomania with behavioral therapy or fluoxetine: a randomized, waiting-list controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:517-522.
- [87] Bloch MR, Landeros-Weisenberg A, Dombrowski P, Kelmendi B, Wegner R, Nudel J et al: Systematic review: pharmacological and behavioral treatment of trichotillomania; *Biol. Psychiatry* 62, 839-846; (2007)
- [88] van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M, and Oakman J (2010): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine in the treatment of trichotillomania. *J. Clin. Psychiatry* 71, 1336-1343
- [89] Franklin ME, Zangrabbe K and Benavides KL – Trichotillomania and its treatment: a review and recommendations; *Expert Rev Neurother.* 2011 August; 11(8):1165-1174
- [90] Gadde KM, Ryan Wagner H 2nd, Connor KM, Foust MS: Gadde et al: Escitalopram treatment of trichotillomania. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22:39-42
- [91] Moretti M: Trichotillomania and comorbidity – lamotrigine in a new perspective. *Neuropsychopharmacol Hung* 2008;10:201-12
- [92] Crescente Junior JAB, Guzman GS and Tavares H: Quetiapine for the treatment of trichotillomania. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:402.
- [93] Shoenfeld N, Rosenberg O, Kotler M and Dannon PN: Trichotillomania: Pathopsychology theories and Treatment Possibilities. *IMAJ* 2012; 14:125-129
- [94] Friman PC, Finney JW and Christopherson ER: Behavioral treatment of trichotillomania: an evaluative review. *Behav Ther.* 1984;15:249-65
- [95] Flessner: Cognitive Behavior Therapy for Childhood Repetitive Behavior Disorders: Tic Disorders and Trichotillomania; *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am.* 2011 Apr; 20(2):319-28

- [96] Castle DJ and Phillips KA: Obsessive-compulsive spectrum of disorders: a defensible construct?; Aust N Z J Psychiatry. 2006 February; 40(2):114-120
- [97] Chamberlain SR, Menzies L, Sahakian BJ and Fineberg NA: Lifting the Veil on Trichotillomania; Am J Psychiatry 164:4, April 2007
- [98] Potenza MN, Koran LM and Pallanti S: The relationship between impulse control disorders and obsessive-compulsive disorder: a current understanding and future research directions; Psychiatry Res. 2009 November 30; 170 (1):22-31
- [99] Richter MA, Summerfeldt LJ, Antony MM and Swinson R: Obsessive-Compulsive Spectrum Conditions in Obsessive-Compulsive Disorder and other Anxiety Disorders; Depression an Anxiety 18:118-127(2003)
- [100] Sarris J, Camfield D and Berk M: Complementary medicine, self-help, and lifestyle interventions for Obsessive Compulsive Disorder (OCD) and the OCD spectrum: A systematic review; Journal of Affective Disorders 138 (2012) 213-221.
- [101] Kashyap H, Fontenelle LF, Miguel EC, Ferrão YA, Torres AR, Shavitt RG: Impulsive Compulsivity in obsessive-compulsive disorder: A phenotypic marker of patients with poor clinical outcome; Journal of Psychiatric Research 46 (2012) 1146-1152
- [102] Coetzer R and Stein DJ: Neuropsychological measures in women with obsessive-compulsive disorder and trichotillomania; Psychiatry and Clinical Neurosciences (1999), 53, 413-415.
- [103] Lochner C, Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Niehaus DJH, Nel DG, Corfield VA et al: Cluster analysis of obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic correlates; Comprehensive Psychiatry 46 (2005) 14-19.

[104] Lochner C, Seedat S, Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Corfield VA, Niehaus DJH et al: Dissociative Experiences in Obsessive-Compulsive Disorder and Trichotillomania: Clinical and Genetic Findings; *Comprehensive Psychiatry*, Vol. 45, No.5 (September/October), 2004;pp 384-391.

[105] Starcevic V and Janca A: Obsessive-compulsive spectrum disorders: still in search of the concept-affirming boundaries; *Current Opinion in Psychiatry* 2011, 24:55-60.

[106] Franklin ME, Edson AL, Ledley DA and Cahill SP: Behavior therapy for pediatric trichotillomania: a randomized controlled trial; *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 August; 50 (8):763-771.

[107] Dell’Osso B, Altamura AC, Allen A, Marazziti D and Hollander E: Epidemiological and clinical updates on impulse control disorders – A clinical review; *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2006) 256:464-475.

[108] Brewer JA and Potenza MN: The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions; *Biochem Pharmacol*. 2008 January 1; 75 (1):63-75

[109] Swedo SE and Leonard HL: Trichotillomania- An obsessive compulsive spectrum disorder?; *Psychiatry Clinics of North America*; Volume 15; number 4; December 1992.

[110] O’ Sullivan RL, Mansueto CS, Lerner EA and Miguel EC: Characterization of trichotillomania – A phenomenological model with clinical relevance to obsessive-compulsive spectrum disorders; *The Psychiatric Clinics of North America*; volume 23; number 3; September 2000.

[111] Diniz JB, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Curi M, Hounie AG, Brotto SA et al: Impact of Age at Onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder; *J Clin Psychiatry* 65:1, January 2004

[112] Raffray T, Pelissolo A: Comorbidités des troubles obsessionnels compulsifs; La Revue du Praticien, Vol 57; 15 Janvier 2007.

[113] Stein DJ, Grant JE, Franklin ME, Keuthen N, Lochner C, Singer HS et al: Trichotillomania (hair pulling disorder), skin picking disorder, and stereotypic movement disorder: toward DSM-V; Depression and Anxiety 27:611-626 (2010)

[114] http://www.virtual.unifesp.br/unifesp/apoptose/restrito/huntington_celular1.htm

[115] http://www.cnsforum.com/imagebank/item/Neuro_biol_OCD/default.aspx