

Síndrome de Tourette: uma revisão literária dos tratamentos disponíveis para a amenização dos tiques

Tourette Syndrome: a literary review of the treatments available for the alleviation of tics

Síndrome de Tourette: una revisión literaria de los tratamientos disponibles para el alivio de los tics

Recebido: 13/12/2022 | Revisado: 27/12/2022 | Aceitado: 28/12/2022 | Publicado: 01/01/2023

Luísa Diniz Napoleão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7638-3739>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: luisadn2@hotmail.com

Bethânia Cristhine de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1496-0390>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: bethania@unipam.edu.br

Iris Isabela da Silva Medeiros Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2772-735X>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: irisismguimaraes@unipam.edu.br

Natalia de Fátima Gonçalves Amâncio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4006-8619>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: nataliafga@unipam.edu.br

Resumo

A Síndrome de Tourette (ST) é um transtorno de primeira infância, marcada pela presença de múltiplos tiques motores e de pelo menos um tique vocal, sendo por vezes acompanhados de comorbidades psiquiátricas, o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC). Objetivou-se realizar uma análise de pesquisas que se referem aos tratamentos disponíveis para a ST na atualidade, analisando a prioridade de recomendação, sua efetividade, seus possíveis danos e sua contribuição na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Trata-se de uma revisão de literatura acerca dos principais tratamentos disponíveis para ST. Realizou-se o cruzamento dos descritores “tourette syndrome”, “treatments”, “drug therapy” e “tics reduction”, nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), EbscoHost and Google Scholar. Verificou-se que o tratamento inicial para Síndrome de Tourette deve-se pautar na Terapia de Suporte junto da primeira linha de tratamento, com intervenção comportamental. Se não houverem resultados na redução dos tiques, a segunda linha de tratamento, intervenção farmacológica, deve ser implementada. Já, a terceira linha de tratamento, é recomendada em cerca de 5% dos casos de ST, casos em que tratamentos anteriores, como as terapias não medicamentosas e como as medicamentosas não surtiram o efeito desejado. Diversas linhas de tratamento atuam na amenização dos sintomas, assim, o tratamento pode ser caracterizado como sendo multifacetado e individualizado, já que necessita ser desenvolvido levando em consideração as especificações do indivíduo e as expressões da doença sobre ele.

Palavras-chave: Síndrome de Tourette; Tratamentos; Terapia medicamentosa; Redução de tiques.

Abstract

Tourette Syndrome (TS) is an early childhood disorder, marked by the presence of multiple motor tics and at least one vocal tic, which, sometimes, can be accompanied by psychiatric comorbidities, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). The objective was to carry out an analysis of studies that refer to the treatments currently available for TS, analyzing the priority of recommendation, its effectiveness, its possible harm and its contribution to improving the quality of life of patients. This is a literature review about the main treatments available for TS. The descriptors “tourette syndrome”, “treatments”, “drug therapy” and “obsessive compulsive disorder” were crossed in the Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), EbscoHost and Google Scholar. It has been found that initial treatment for Tourette's Syndrome should be based on Supportive Therapy along with the first line of treatment, with behavioral intervention. If there are no results in reducing tics, the second line of treatment, pharmacological intervention, should be implemented. On the other hand, the third line of treatment, is recommended in about 5% of cases of TS, cases in which previous treatments, like non-drug therapies and drugs, did not have the desired effect.

Several lines of treatment act to alleviate the symptoms, thus, the treatment can be characterized as being multifaceted and individualized, as it needs to be developed taking into account the individual's specifications and the expressions of the disease on him.

Keywords: Tourette syndrome; Treatment; Drug therapy; Reduction of tics.

Resumen

El Síndrome de Tourette (ST) es un trastorno de la primera infancia, caracterizado por la presencia de múltiples tics motores y al menos un tic vocal, que en ocasiones pueden vir acompañados de comorbilidades psiquiátricas, el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC). El objetivo fue realizar un análisis de estudios que hagan referencia a los tratamientos disponibles actualmente para el ST, analizando la prioridad de recomendación, su efectividad, sus posibles perjuicios y su contribución a la mejora de la calidad de vida de los pacientes. *Metodología:* Esta es una revisión de la literatura sobre los principales tratamientos disponibles para el ST. Se cruzaron los descriptores “síndrome de tourette”, “tratamientos”, “terapia farmacológica” y “trastorno obsesivo-compulsivo” en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), EbscoHost y Google Académico. Se ha encontrado que el tratamiento inicial para el síndrome de Tourette debe basarse en la Terapia de Apoyo junto con la primera línea de tratamiento, con intervención conductual. Si no hay resultados en la reducción de los tics, se debe implementar la segunda línea de tratamiento, la intervención farmacológica. Por otro lado, la tercera línea de tratamiento, se recomienda en alrededor del 5% de los casos de ST, casos en los que tratamientos previos, como terapias no farmacológicas y fármacos, no surtieron el efecto deseado. Varias líneas de tratamiento actúan para paliar los síntomas, así, el tratamiento se puede caracterizar por ser multifacético e individualizado, ya que necesita ser desarrollado teniendo en cuenta las especificaciones del individuo y las manifestaciones de la enfermedad en él. **Palabras clave:** Síndrome de Tourette; Tratamiento; Terapia de drogas; Reducción de tics.

1. Introdução

A Síndrome de Tourette (ST) é um transtorno de primeira infância, considerado um distúrbio do neurodesenvolvimento, prevalente em cerca de 0,3 - 0,8% das crianças em idade escolar, marcada pela presença de múltiplos tiques motores e de pelo menos um tique vocal, sendo eles súbitos, rápidos, recorrentes, irregulares, não rítmicos e por vezes acompanhados de comorbidades psiquiátricas, com duração temporal de pelo menos um ano (Anis et al., 2022).

Normalmente, os tiques aparecem por volta dos 4 aos 6 anos de idade, se agravando entre 10 e 12 anos, podendo amenizar, naturalmente, durante a adolescência e o início da fase adulta. Em alguns casos esses tiques podem ser leves e não ocasionar danos na qualidade de vida, em outros, podem causar danos físicos e até psicológicos, ao afetar de forma considerável a vida social, acadêmica e/ou profissional do indivíduo, acarretando prejuízos nas interações sociais. Segundo estudos, esses tiques podem estar associados e aparecer concomitante a outros transtornos, como por exemplo, o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) (Frey & Malaty, 2022; Andrés et al., 2022; Wang et al., 2022).

Estudos recentes sugerem como um dos possíveis fatores desencadeantes da ST, disfunções nas vias córtico estriato-tálamo-corticais, em específico, na via dopaminérgica (ANIS et al., 2022). Além disso, tem-se como outra causa possível, o aumento da ligação do receptor D2 da dopamina no núcleo caudado, que é uma estrutura de substância cinzenta do telencéfalo, localizada ao lado da parede dos ventrículos laterais (Hsu et al., 2021).

A fisiopatologia da síndrome de Tourette bem como suas bases genéticas ainda não estão bem elucidadas e as mutações associadas permanecem indefinidas. As evidências acumuladas até o momento sugerem que alterações funcionais nos gânglios da base desempenham um papel na fisiopatologia, mas os mecanismos específicos permanecem obscuros. Aproximadamente 50% dos pacientes com ST atingem a remissão completa ou quase completa dos tiques, em 30-50% dos pacientes há redução significativa da gravidade dos sintomas e 5-10% dos pacientes apresentam sintomas recorrentes ou agravados (Wang et al., 2022).

A sintomatologia da Síndrome de Tourette é marcada pelos tiques, caracterizados por movimentos súbitos e estereotipados, com variações de gravidade e intensidade, ocorrendo de forma repetitiva e involuntária. As sensações que

ocorrem anteriormente aos tiques por vezes são representadas como sensações somáticas, sendo elas um desejo sensorial ou físico que é aliviado por meio do movimento motor ou vocalização fônica (Katz et al., 2022).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) que organiza características consideradas de maior utilidade para os clínicos, deve ser feito o diagnóstico de ST, quando o paciente possui a presença de tiques, sendo esses categorizados como motores e vocais, os quais podem ser divididos em simples e complexos. Tiques motores simples são mais recorrentes na face, mas podem ocorrer em todo o corpo, já tiques motores complexos englobam caretas, ecopraxia, copropraxia e/ou até auto-mutilação. Além disso, tem-se os tiques vocais simples, como tosse, bocejo, pigarro, ou os tiques vocais complexos, que são caracterizados por ecolalia, coprolalia e verborragia (Xu et al., 2020).

Segundo Pringheim e colaboradores (2019), as intervenções médicas comportamentais e de neuroestimulação na amenização dos sintomas da ST, são mais eficazes que a psicoeducação e a terapia de suporte. Além disso, vale ressaltar que mesmo o tratamento medicamentoso para a ST sendo muito utilizado, ele pode gerar efeitos colaterais com bastante frequência, como parkinsonismo, síndrome metabólica e hiperprolactinemia. Por essa razão, tratamentos como psicoeducação, intervenção comportamental e biofeedback são escolhidos como a primeira linha de tratamento para amenizar os sintomas (Frey & Malaty, 2022; Anis et al., 2022). A farmacoterapia é usada então como segunda linha de tratamento e a estimulação cerebral profunda (ECP) como terceira linha (Wang et al., 2022).

A partir disso, ressalta-se a necessidade de estratégias de tratamentos individualizados, que vão de acordo com as necessidades do indivíduo e, somado a isso, a necessidade de expandir o conhecimento do paciente sobre a própria doença, que poderá auxiliá-lo a alcançar seus objetivos de modo que a sua própria condição não seja um obstáculo para a interação pessoal, profissional e social (Billnitzer & Jankovic, 2020).

Desse modo, a partir do que foi exposto, o presente artigo objetiva analisar estudos que relatam os diferentes tratamentos disponíveis para a Síndrome de Tourette na atualidade, analisando a prioridade de recomendação, sua efetividade e possíveis danos, ressaltando a forma como eles atuam na amenização dos sintomas, sejam eles vocais e/ou motores, e sua contribuição na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

2. Metodologia

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura que foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão.

Segundo Estrela, (2018) e Souza et al., (2010), a revisão de literatura é uma ferramenta importantíssima da prática baseada em evidências, que reúne informações relevantes, de forma sintética, com os principais achados literários acerca de determinado tema, sendo esses possíveis de serem aplicados na prática.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison e Outcome*). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais os possíveis tratamentos disponibilizados atualmente para se amenizar os sintomas da Síndrome de Tourette?” Nela, observa-se o P: portadores da Síndrome de Tourette; I: tratamentos; C: não se aplica; O: amenização dos sintomas.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine*, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: “tourette syndrome”, “treatments”, “drug therapy”, “reduction of tics”. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientif Eletronic Library Online (SciELO)*, *National Library of Medicine (PubMed)*, *EbscoHost* and *Google Scholar*.

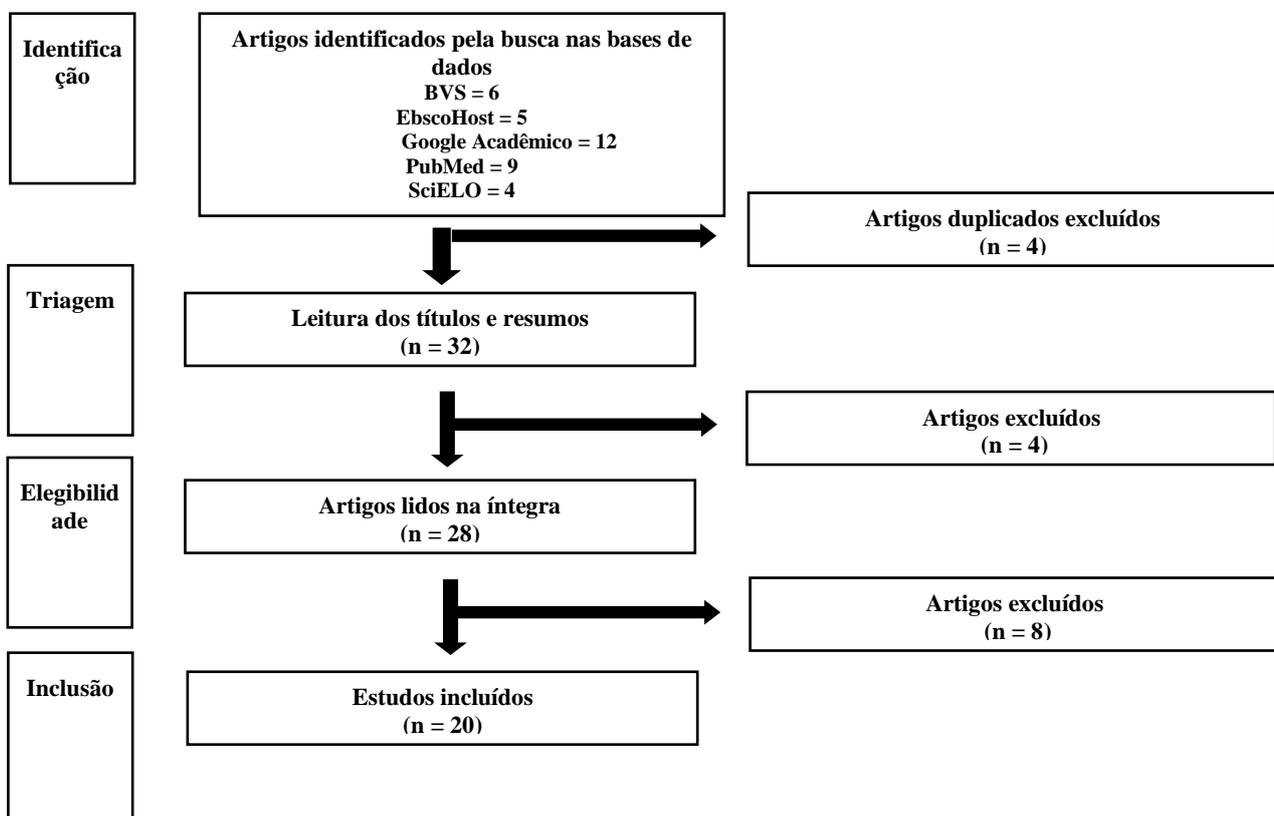
A busca foi realizada nos meses de agosto e setembro de 2022. Os critérios de inclusão para encontrar os artigos que foram utilizados na pesquisa levaram em conta: (i) artigos que tragam a utilização de tratamentos medicamentosos e não medicamentosos para a Síndrome de Tourette; (ii) artigos publicados de 2017 a 2022; (iii) artigos na língua portuguesa e inglesa que abrangem o tema. Os processos de exclusão foram definidos por: (i) artigos que abordam apenas a intervenção psicocomportamental da ST; (ii) artigos que não estejam disponíveis na íntegra de forma gratuita; (iii) estudos que sejam relato de caso e série de casos.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou 32 artigos, dos quais fora realizada a leitura do título e resumo considerando os critérios de inclusão definidos. Em seguida, realizou a leitura na íntegra das publicações, sendo que 12 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão.

Posteriormente à seleção dos artigos, realizou um fichamento das obras incluídas a fim de selecionar informações para coleta e análise bibliográfica. Os dados coletados foram disponibilizados em um quadro, possibilitando ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada, de forma a atingir o objetivo desse método.

A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos por meio das palavras-chaves de busca e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão citados na metodologia. O fluxograma leva em consideração os critérios elencados pela estratégia PRISMA.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos primários adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al., 2021).



Fonte: Autores.

3. Resultados

O processo de seleção dos artigos por meio das palavras-chaves de busca e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão citados na metodologia culminou com a seleção de 20 artigos para a análise de conteúdo. Estes foram caracterizados por nome do autor, título do trabalho e os principais achados sobre o tema. A caracterização encontra-se disponível na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais achados da revisão integrativa de literatura a respeito dos tratamentos disponíveis para a Síndrome de Tourette.

Autores	Título	Achados Principais
1. QUEZADA, COFFMAN, 2018	Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome	Antipsicóticos se mostram eficazes, porém, devido aos seus efeitos colaterais, seu uso é limitado em crianças e adolescentes. Clonidina, Guanfacina, Baclofeno, Topiramato, Toxina Botulínica A, Tetrabenazina e Deutetrabenazina mostram-se promissores por terem efeitos colaterais mais toleráveis que os antipsicóticos.
2. MILOSEV ET AL., 2018	Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine: Results from a Retrospective Analysis and Online Survey	Entre 60-85% dos casos, a medicina com cannabis melhorou os tiques, e os efeitos colaterais foram considerados toleráveis.
3. PRINGHEIM ET AL., 2019	Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders	Na redução de tiques, a Intervenção Comportamental Abrangente se mostra mais eficaz que a Psicoeducação e a Terapia de Suporte. Haloperidol, risperidona, aripiprazol, tiapride, clonidina, injeções de onabotulinumtoxinA, grânulo de 5 ling, grânulo de Ningdong e estimulação cerebral profunda do globo pálido mostraram eficácia moderada.
4. SZEJKO ET AL., 2019	Vaporized Cannabis Is Effective and Well-Tolerated in an Adolescent with Tourette Syndrome	O uso inalado da cannabis se mostra eficaz na redução de tiques e no aumento da concentração escolar. Eventos adversos não foram reportados no tratamento.
5. FERRAZ ET AL., 2019	Aripiprazol na Síndrome de Tourette em Adultos: Relato de Caso e Revisão Narrativa	Relatos de caso demonstram eficácia do Aripiprazol na redução de tiques e efeitos colaterais menores que tratamentos medicamentosos anteriores. O medicamento mostra-se mais promissor para crianças com TS.
7. XU ET AL., 2020	Deep brain stimulation for Tourette's syndrome	Pacientes que passaram pela Estimulação Cerebral Profunda (DBS) tiveram uma amenização de 50% da intensidade dos tiques, porém efeitos colaterais foram recorrentes.
8. BILLNITZER, JANKOVIC, 2020	Current Management of Tics and Tourette Syndrome: Behavioral, Pharmacologic, and Surgical Treatments	Para pacientes com tiques vocais incômodos, a injeção de toxina botulínica é recomendada. Antipsicóticos como flufenazina, aripiprazol, risperidona e ziprazidona são parte da terapia de segunda linha. Pacientes resistentes ao tratamento convencional podem ser candidatos à estimulação cerebral profunda.
9. BADENOCH, CAVANNA, 2020	Pharmacotherapy for tics in adult patients with Tourette syndrome and other tic disorders	Clonidina e Aripiprazol mostraram evidências de eficácia e segurança no tratamento de tiques. Agentes antidopaminérgicos como Haloperidol e Pimozida mostraram muitos efeitos colaterais. Antidopaminérgicos são mais efetivos para pessoas com ambos os transtornos de TS e TOC. Em adultos com TS, o aripiprazol intensificou o TOC.

10. SJEZCO ET AL., 2021	European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part IV: deep brain stimulation	DBS para TS é considerado um tratamento experimental que deve ser usado apenas em pacientes cuidadosamente selecionados, resistentes aos tratamentos de primeira e segunda linha, e com sintomas severos.
11. MARTINO ET AL., 2021	The 5 Pillars in Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Patient Selection	5 pontos analisados para se selecionar pacientes para a Estimulação Cerebral Profunda: alta gravidade do tique; impacto do tique na qualidade de vida; terapia comportamental e farmacológicas anteriores sem efetividade; estabilidade das comorbidades dos distúrbios psiquiátricos durando 6 meses; 18 anos como limite de idade.
12. ANDRÉN ET AL., 2021	European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tics disorders- version 2.0. Part II: psychological interventions	Psicoeducação é recomendada como tratamento inicial, mesmo quando os sintomas são severos. Treinamento de Reversão de Hábitos, Intervenção Comportamental para Tiques Abrangente e a Prevenção de Exposição e Resposta são recomendadas quando a Psicoeducação por si só é insuficiente.
13. MULLER-VAHL ET AL., 2021	European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tics disorders: summary statment	Dos tratamentos usados na última década, tratamentos não farmacológicos foram os mais utilizados. Evidências clínicas e genéticas mostram que tiques estão mais relacionados com distúrbios psíquicos e do desenvolvimento, do que distúrbios neurológicos.
14. NOMURA, 2021	Pharmacological Therapy for Tourette Syndrome: What Medicine can do and cannot do	Aripiprazol e Levodopa mostraram-se efetivos e sem efeitos colaterais. Bloqueadores de Dopamina devem ser usados apenas após os 10 anos de idade. Apoio psicocomportamental, educação e encorajamento são essenciais.
15. MENDONÇA, MENDES, 2022	Síndrome de Tourette na infância: uma abordagem farmacológica na resolução de tiques	Disfunção do sistema dopaminérgico é um dos fatores desencadeantes da síndrome, por isso medicamentos com ação dopaminérgica podem inibir ou instigar o desencadeamento de tiques, sendo o aripiprazol aquele que demonstrou os efeitos mais satisfatórios.
16. DANTAS, PORTO, 2022	Desafios no Tratamento do Indivíduo Portador da Síndrome de Tourette: Uma Revisão Integrativa	Antipsicóticos e Alfa Agonistas são eficazes para no tratamento da ST, porém seus efeitos colaterais diminuem a adesão dos pacientes ao tratamento, entretanto, ainda sim, continuam sendo a terapia mais utilizada. Canabinoides e a toxina botulínica demonstraram efeitos benéficos na sintomatologia, mas seus efeitos colaterais e a longo prazo ainda precisam ser mais estudados.
17. ANIS ET AL., 2022	Medical Cannabis for Gilles de la Tourette Syndrome: An Open-Label Prospective Study	Tratamento Médico com Cannabis se mostrou eficaz para a ST, pacientes mostraram preferência pela cannabis rica em Tetrahydrocannabinol (THC), principalmente quando inalada ou fumada. Efeitos cognitivos e psiquiátricos devem ser analisados.
18. WANG ET AL., 2022	Stereotactic Surgery for Treating Intractable Tourette Syndrome: a Single-Center Pilot Study	A Cirurgia de Ablação Estereotáxica e Estimulação Cerebral Profunda se mostra eficiente no tratamento de tiques, nos sintomas psiquiátricos e na melhora da qualidade de vida de pacientes com ST intratável.
19. LIU ET AL., 2022	Improved depressive symptoms in patients with refractory Gilles de la Tourette Syndrome after deep brain stimulation of posteroventral globus pallidus interna	A Estimulação Cerebral Profunda, mais especificamente a Globo Pálido Pósterio-Ventral Bilateral se mostraram eficazes para tiques motores e sintomas depressivos em pacientes com ST.
20. FREY, MALATY, 2022	Tourette Syndrome Treatment Updates: a Review and Discussion of the Current and Upcoming Literature	A Psicoeducação e a Terapia de Suporte ajudam a diminuir os estigmas relacionados à síndrome. Intervenções Comportamentais reduzem efetivamente tiques sem efeitos colaterais agravantes como o

tratamento farmacológico. Tratamento farmacológico deve ser usado quando tratamentos conservadores não surtiram o efeito desejado, ou quando os tiques são muito severos. Estimulação Cerebral Profunda mostra resultados promissores para pacientes resistentes às intervenções comportamentais.

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

4.1 Primeira Linha de Tratamento

A primeira linha de tratamento para a Síndrome de Tourette é marcada pela intervenção não farmacológica, sendo basicamente uma intervenção comportamental de redução de tiques, com quase ou nenhum efeito colateral adverso (Frey & Malaty, 2022).

Segundo estudos de Andrén e colaboradores (2021); Muller-Vahl et al., (2021), todos os indivíduos diagnosticados com ST devem recorrer a psicoeducação, pois ela, junto da terapia de suporte são tratamentos recomendados independentemente da gravidade dos tiques, tendo em vista que atuam auxiliando tanto o próprio paciente, quanto as pessoas envolvidas em seu meio social, a como lidar com a síndrome e suas adversidades, além de aumentar o conhecimento a respeito da mesma e atitudes e comportamentos positivos em relação às manifestações da doença.

A terapia de suporte também possibilita que o paciente entenda as características individuais e específicas da própria condição, principalmente quando o indivíduo apresenta um quadro mais severo, como tiques mais agressivos e que podem vir a causar danos físicos, ou aqueles marcados por obscenidades (coprolalia) que podem gerar impacto negativo às interações sociais (Billnitzer & Jankovic, 2020).

Entretanto, algumas pesquisas mostram que a intervenção comportamental se mostra mais eficaz na redução de tiques que a terapia de suporte, uma vez que esta não auxilia, apenas, de forma direta na redução dos tiques, mas sim no convívio com a doença, evidenciando que ela deve ser englobada junto a outros tratamentos específicos para a amenização dos sintomas (Pringheim et al., 2019).

A terapia comportamental é considerada uma vantagem como primeira linha de tratamento, uma vez que é tão eficiente na redução de tiques quanto o tratamento farmacológico, mas difere dele por não causar efeitos colaterais significativos. Para tanto, existem alguns tipos de intervenções comportamentais, entre elas, a Terapia de Reversão de Hábitos (TRH) que foi uma das primeiras criadas e se baseia no treinamento de conscientização, na prática de resposta competitiva e motivação e controle de hábitos. Ele foi ampliado para Intervenção Comportamental Abrangente para Tiques (ICAT), que inclui psicoeducação, treinamento de relaxamento, recompensa comportamental e intervenção baseada em função (Frey & Malaty, 2022).

Apesar disso, a ICAT recebe várias críticas a respeito de só ser eficaz, mais precisamente, em curto prazo e para pessoas com tiques leves, além de não melhorar comorbidades psiquiátricas. Já a Terapia de Prevenção de Exposição e Resposta (PER), atua fazendo o indivíduo se acostumar à sensação anterior ao desejo sensorial ou físico, diminuindo a recorrência dos tiques (Frey & Malaty, 2022).

De acordo com as Diretrizes Clínicas Europeias, o Treinamento de Reversão de Hábitos (TRH) consiste em duas fases. A primeira é o treinamento de conscientização, em que o paciente aprende a detectar quando o tique irá ocorrer e os sinais que precedem isso. Na segunda fase é o treinamento de resposta competitiva, a implementação de um comportamento fisicamente incompatível projetado para evitar a ocorrência de tiques. Os tiques são tratados separados, do grau mais elevado aos mais leves (Quezada & Coffman, 2018).

Dois estudos feitos, um com 126 crianças de 9 a 17 anos, e outro feito com 122 adultos de 16 a 69 anos, mostraram resultados promissores da terapia comportamental quando comparados com o tratamento farmacológico em ambos os casos. A PER é muito similar ao TRH, entretanto não é feita uma hierarquia da intensidade e gravidade dos tiques, uma vez que a supressão é feita em todos ao mesmo tempo. Por ter menos estudos feitos a respeito do PER, ele se torna menos recomendado que o TRH e a Intervenção Comportamental para tiques, mas não há bases de evidências suficientes que indiquem quando um ou outro tratamento deva ser utilizado (Andrén et al., 2021).

A expressão dos tiques, além de sua origem neurobiológica é influenciada por fatores contextuais, como impulsos premonitórios, estado emocional e contingências ambientais. Dessa forma, a terapia comportamental atua no fornecimento de técnicas comportamentais específicas que aumentam o autocontrole sobre os tiques e diminuem fatores que os desencadeiam ou intensificam (Andrén et al., 2021).

Contudo, a intervenção comportamental para tiques encontra obstáculos devido a insuficiência de profissionais capacitados para lidar com a terapia, o pouco ou nenhum seguro de cobertura disponibilizado, além das exigências de tempo e de adesão da família e do próprio paciente à terapia, que impossibilitam sua aplicação efetiva a todos aqueles que deveriam usá-la (Billnitzer & Jankovic, 2020).

4.2 Segunda Linha de Tratamento

A segunda linha de tratamento para a ST é marcada pelas intervenções farmacológicas, e dentre a variedade de opções disponíveis, apenas três já foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento desta síndrome; sendo elas, o haloperidol, a pimozida e o aripiprazol (Frey & Malaty, 2022).

De acordo com Quezada, Coffman (2018) os fármacos que já demonstraram eficácia comprovada no tratamento de ST são os agentes não dopaminérgicos, os agentes que bloqueiam os receptores de dopamina e os agentes que são inibidores vesiculares do transportador de monoamina-2 (VMAT2). Entretanto, segundo Nomura (2021), a efetividade desses tratamentos não é consistente, necessitando de mais estudos que abordem e comprovem a efetividade de cada um desses medicamentos especificamente.

Na questão do uso farmacológico para tratamento de ST, recomenda-se analisar a severidade dos tiques, a idade de início dos tiques, a idade atual e a duração dos tiques para se decidir começar-lá ou não. Os medicamentos frequentemente utilizados na atualidade são os neurolépticos (haloperidol, pimozida), os agonistas dos receptores alfa-adrenérgicos (clonidina, guanfacina), neurolépticos atípicos e outros agentes que bloqueiam receptores D₂¹ de dopamina (risperidona, clozapina, sulpirida e tiaprida), e agonistas do receptor de dopaminas completos ou parciais em dopaminérgicos receptores (levodopa, aripiprazol) (Nomura, 2021).

Atualmente os agonistas alfa-2 adrenérgicos são os fármacos mais recomendados e atuam na supressão do sistema nervoso simpático. Dentre eles, tem-se a clonidina como medicamento, principalmente em forma de adesivos, que tem mostrado eficácia moderada na diminuição de tiques, principalmente em crianças, sendo comparado ao haloperidol (Mendonça & Mendes, 2022).

Os medicamentos gabaérgicos e anticonvulsivantes, como clonazepam, baclofeno, topiramato, benzodiazepinas também se mostraram eficazes para tratamento da ST. Dos agentes bloqueadores de receptores de dopamina (neurolépticos), o haloperidol e o aripiprazol, mesmo com eficácia comprovada para tratamento de ST, mostram-se como agentes desencadeantes de muitos efeitos colaterais, sendo usados normalmente como agentes de segunda linha (Frey & Malaty, 2022).

¹ Proteína codificada pelo gene DRD2 em seres humanos

Estudo farmacológico feito com 192 pacientes portadores de ST mostrou que medicamentos anti-dopaminérgicos e agonistas alfa-2 são mais comumente prescritos, além disso, observou-se que na presença de TOC junto a pacientes com ST, o uso de antidopaminérgicos é mais indicado, com melhor eficácia (Badenoch & Cavanna, 2020). Ademais, foi analisado que, pequenas doses de aripiprazol têm efeitos relevantes na redução de tiques, sem efeitos colaterais significativos (Nomura, 2021), sendo também considerado o antipsicótico de maior relevância devido a seu agonismo parcial de D2 (Ferraz et al., 2019).

Devido à variabilidade fenotípica dos portadores de ST, nenhum medicamento ainda se mostrou eficaz para todos os quadros (Mendonça & Mendes, 2022). Contudo, por mais que medicamentos antipsicóticos, típicos e atípicos, sejam os que mais demonstram eficácia na redução de tiques, outros medicamentos, que não os bloqueadores de dopamina, são recomendados anteriormente devido a menor incidência de efeitos colaterais, como clonidina, guanfacina, topiramato, baclofeno, toxina botulínica A e tetrabenazina (Quezada & Coffman, 2018).

Fica claro ainda que, as terapias medicamentosas, devido ao fato dos efeitos colaterais decorrentes do uso, repercutem por vezes na baixa adesão dos indivíduos a esses tratamentos. Assim, o uso da *Cannabis* medicinal e da toxina botulínica apresentam-se como opções medicamentosas alternativas, com estudos promissores mostrando eficácia em seu uso (Dantas & Porto, 2022).

De acordo com estudo apresentado para o tratamento medicinal com *Cannabis*, dos participantes analisados, foi observada redução de cerca de 60-85% dos tiques, além de uma melhora de 55% em comorbidades como o TOC e distúrbios do sono. A melhora da qualidade de vida se mostrou relevante, atingindo cerca de 93%. Mesmo efeitos adversos sendo percebidos, eles foram considerados toleráveis e sem grandes interferências (Milosev et al., 2019). Os resultados promissores observados nesse estudo também foram apresentados de forma semelhante por Anis e colaboradores (2022), no qual recomendaram o uso do tratamento medicinal com *Cannabis* para pacientes adultos com Síndrome de Tourette resistentes.

Já, em relação à toxina botulínica, ela age inibindo a liberação de acetilcolina, o que proporciona relaxamento no músculo injetado de forma temporária. De acordo com estudos feitos, o uso dessa técnica mostrou-se significativamente eficaz na redução de tiques. Entretanto, em único estudo randomizado feito, essa toxina apresentou baixa eficácia. Em metanálise feita, as injeções da toxina demonstraram propensão na diminuição de tiques focais específicos, como espasmos, o piscar de olhos, movimentos faciais, e tiques vocais. A respeito dos efeitos colaterais, fraqueza excessiva dos músculos pode ser recorrente, fazendo-se necessário analisar cuidadosamente as doses a serem utilizadas no tratamento (Frey & Malaty, 2022).

4.3 Terceira Linha de Tratamento

Essa linha de tratamento é a considerada a mais invasiva, sendo recomendada em cerca de 5% dos casos de ST, casos esses em que tratamentos anteriores e menos invasivos como as terapias não medicamentosas e as medicamentosas não surtiram o efeito desejado (Frey & Malaty, 2022).

A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) encontra-se nessa linha de tratamento, e para ser feita, os pacientes precisam passar por uma seleção prévia, onde se faz necessário cumprir 5 componentes principais: 1) o diagnóstico de ST deve estar de acordo com o DSM-V; 2) os tiques devem causar danos significativos na qualidade de vida do paciente, sendo esses danos mais graves que um procedimento cirúrgico invasivo; 3) a severidade dos tiques deve ser menor ou igual a 35 na Escala Global de Gravidade de Tiques de Yale (EGGTY), durando por pelo menos um ano; 4) os pacientes devem ter tentado ao menos três classes diferentes de medicamentos da terapia conservativa (uma agonista alfa-adrenérgica, uma antagonista da dopamina típica e uma atípica e uma classe diferente como topiramato e tetrabenazina) e não alcançado resultados eficazes; e 5) por último, apresentar comorbidades psiquiátricas como TDAH ou TOC de forma estabilizada nos últimos 6 meses (Frey & Malaty, 2022; Martino et al., 2021; Billnitzer & Jankovic, 2020).

Em 2012, em colaboração com a Associação Americana de Tourette, foi criado o Registro Internacional de Estimulação Cerebral Profunda para a Síndrome de Tourette, que apresenta cerca de 340 cadastrados, podendo reunir casos de todo o mundo, a fim de fazer comparações dos resultados cirúrgicos e propor as melhores recomendações sobre o tratamento. Vale ressaltar que por meio da análise desses dados, notou-se uma redução de 44% na pontuação da EGGTY um ano após a cirurgia, com ambos os tiques vocais e motores demonstrando melhora (Frey & Malaty, 2022).

Estudos clínicos controlados randomizados a respeito da ECP ainda são poucos e limitados, havendo cerca de 8 publicados até o presente momento, porém, aqueles executados, mostraram-se eficazes na redução tanto de tiques motores quanto vocais. Os maiores estudos feitos até hoje com 15 e 17 pacientes mostraram uma redução considerável dos tiques na fase de rótulo aberto, sendo de 40,1% seis meses após a intervenção, e de 69,5% após 48 meses. Em relação às comorbidades psiquiátricas, 6 dos 8 estudos sugerem que ECP pode ser benéfica para o controle da ansiedade e/ou da depressão, em relação ao TOC, os efeitos são variados e quando se analisa pacientes com TDAH, efeitos positivos não são encontrados (Frey & Malaty, 2022).

Segundo estudos realizados tanto em crianças quanto em adultos, a ECP resultou em uma redução de até 52,7% dos tiques de acordo com a EGGTY. Ao se analisar os diferentes locais alvos de aplicação da intervenção, não foram percebidas diferenças significativas na redução dos tiques. Contudo, é de suma importância destacar que das ECP executadas, cerca de um terço dos pacientes experienciaram algum efeito adverso. Dentre eles, os mais recorrentes foram disartria, parestesia, distonia, discinesia e ganho de peso (Szejko et al., 2021).

A ECP pode apresentar diferentes locais como alvos cirúrgicos, sendo os mais comuns, o tálamo, o globo pálido anterior, o núcleo accumbens (centro de prazer do corpo) e a cápsula interna anterior. Dessa forma, como os pacientes com ST apresentam características individuais diferentes relacionadas à síndrome, faz-se necessário analisá-las de maneira delicada a fim de também individualizar para cada um os locais-alvo para a ECP (Frey & Malaty, 2022).

Segundo Xu e colaboradores (2020), a maioria dos estudos em que a ECP foi implantada com o tálamo como local-alvo, observou-se redução de 46% dos tiques motores e 52% dos tiques vocais, medidos pela EGGPY. Ademais, notou-se significativa melhora nas funções sociais e educacionais dos indivíduos, além da redução de comorbidades como TOC, ansiedade e depressão associadas à ST.

Entretanto, os efeitos colaterais dessa estimulação em específico ainda são uma preocupação para estudiosos, pois a ECP do tálamo pode acarretar diversos danos, como o turvamento da visão, disartria, cefaleia, convulsões, e alguns menos comuns como parestesia, ganho de peso e até disfunção erétil (Szejko et al., 2021).

Um estudo feito com 13 pacientes, em que a ECP do globo pálido foi utilizada, observou-se redução de 15% da severidade dos tiques, porém influências significativas no TOC e na ansiedade não foram percebidos. Quando analisadas ECP de núcleo accumbens, melhoras na severidade dos tiques também foram percebidas, mesmo que com menos estudos voltados para essa linha de estimulação (Xu et al., 2020).

Com os estudos atuais, ainda não se faz claro quais locais-alvos são os mais eficazes na estimulação, pois quando comparados resultados, as diferenças não são significantes, mesmo a parte pósterio-ventral lateral e ântero-medial do tálamo sendo as mais utilizadas atualmente (Xu et al., 2020; Szejko et al., 2021).

Em contrapartida, segundo Wang e colaboradores (2022), devido ao uso dos alvos específicos para ECP em diferentes indivíduos ainda ser difícil de determinar, com os procedimentos ainda sendo realizados, para análise de efetividade dos métodos, a ECP ainda é vista como abordagem experimental e não como tratamento oficial.

De acordo com Liu et al., (2022), mesmo mostrando-se promissor, o uso da ECP para ST ainda é muito recente, possuindo tanto casos de sucesso na resolução de tiques, quanto casos em que a intervenção não obteve resultados efetivos. Em estudo feito com 7 pacientes portadores da Síndrome de Tourette, apenas um demonstrou diminuição significativa dos tiques e

das comorbidades psiquiátricas e houve um paciente que não alcançou nenhuma melhora com o procedimento. As comorbidades psiquiátricas como TOC e ansiedade quase não sofreram melhoras significativas após a estimulação, assim como tiques vocais.

De acordo com Frey e Malaty (2022), combinar mais de um local-alvo na intervenção não a torna mais eficaz que qualquer outra intervenção sozinha, porém, como defendido por Xu e colaboradores (2020), quando a intervenção com um único alvo não é efetiva, a ECP com múltiplos alvos pode vir a ser implementada, principalmente quando se objetiva interferir mais especificamente em comorbidades psiquiátricas.

Outrossim, tratar a ST precocemente com a ECP pode contribuir na redução do isolamento social que alguns tiques podem fazer o indivíduo desenvolver, assim como diminuir esse impacto na vida acadêmica e profissional do mesmo. Todavia, mesmo a ECP sendo, por vezes usada para tratar pacientes jovens de até 12 anos de idade, os debates ainda são controversos a respeito do seu uso em menores de 18 anos (Frey & Malaty, 2022).

Na maioria dos casos analisados de ECP, os pacientes selecionados são adultos, o que dificulta uma análise criteriosa para o debate a respeito de se a técnica deve ser disponibilizada sem critérios de idade para sua ocorrência. Um dos argumentos contra essa realização são os possíveis danos e complicações que uma intervenção invasiva como a ECP pode acarretar, atrelado ao fato de cerca de 50% dos pacientes passarem pela regressão completa dos tiques após a adolescência. Entretanto, é indispensável levar em consideração as consequências psicológicas educacionais que tiques podem gerar até a criança chegar na fase adulta (Xu et al., 2020; Martino et al., 2021).

5. Conclusão

Por meio das informações abordadas no presente artigo, pode-se inferir que, por mais que a Síndrome de Tourette seja uma patologia que ainda não apresenta uma cura específica, diversas linhas de tratamento atuam na amenização dos sintomas e das comorbidades apresentadas por ela, sendo os de primeira linha mais recomendados quando o indivíduo é diagnosticado com a síndrome, seguido por vez, pelas outras linhas de tratamento, de acordo com a gravidade da mesma sobre o paciente.

Contudo, por mais que diversos estudos tenham apresentado eficácia na melhora da qualidade de vida de pacientes com ST, muitos aspectos abordados anteriormente ainda se mostram insuficientes para comprovação concreta de eficácia, principalmente aquelas que envolvem tratamentos farmacológicos ou de intervenção cirúrgica, sendo, portanto, necessário discussão e abordagem ampla dos métodos utilizados no tratamento da Síndrome de Tourette.

Por fim, é válido destacar ainda a significativa importância do desenvolvimento de futuros trabalhos acadêmicos voltados, mais especificamente, para análise da efetividade dos tratamentos de segunda e de terceira linha da Síndrome de Tourette como citado anteriormente, buscando ampliar os conhecimentos a respeito do tema e a comprovação ou não da eficácia dos tratamentos abordados. Além disso, novos trabalhos também voltados para o aspecto geral da síndrome e como ela afeta a vida dos portadores da mesma, podem vir a contribuir, consideravelmente, para o melhor alcance de novas informações aos próprios pacientes com ST e, conseqüentemente, na melhora da qualidade de vida dos mesmos.

Referências

- Andrén, P., et al. (2021). European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tics disorders- version 2.0. Part II: psychological interventions. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31, 403-423.
- Anis, S., et al. (2022). Medical Cannabis for Gilles de la Tourette Syndrome: An Open-Label Prospective Study. *Hindawi, Behavioural Neurology*, 5141773.
- Badenoch, J., & Cavanna, A. E. (2020). Pharmacotherapy for tics in adult patients with Tourette syndrome and other tic disorders. *Neurological Sciences*, 41, 1923-1926.
- Billnitzer, A., & Jankovic, J. (2020). Current Management of Tics and Tourette Syndrome: Behavioral, Pharmacologic, and Surgical Treatments. *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17, 1681-1693.

- Dantas, D. M., & Porto, R. M. (2022). Desafios no Tratamento do Indivíduo Portador da Síndrome de Tourette: Uma Revisão Integrativa. *Contemporânea – Revista de Ética e Filosofia Política*, 2 (3), 228-245.
- Estrela, C. (2018). Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. *Editora Artes Médicas*.
- Ferraz, K. F., et al. (2019). Aripiprazol na Síndrome de Tourette em Adultos: Relato de Caso e Revisão Narrativa. *Revista Debates in Psychiatry*, 9 (2), 61.
- Frey, J., & Malaty, I. A. (2022). Tourette Syndrome Treatment Updates: a Review and Discussion of the Current and Upcoming Literature. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 22, 123-142.
- Hsu, C. J., Wong, L. C., & Lee, W. T. (2021). Immunological Dysfunction in Tourette Syndrome and Related Disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 853.
- Katz, T. M., et al. (2022). Touretic OCD: Current understanding and treatment challenges of a unique endophenotype. *Front Psychiatry, Sec Child and Adolescent Psychiatry*, 929526.
- Liu, A., et al. (2022). Improved depressive symptoms in patients with refractory Gilles de la Tourette Syndrome after deep brain stimulation of posteroventral globus pallidus interna. *Brain and Behavior published by Wiley Periodicals LLC*, 12 (7).
- Martino, D., et al. (2021). The 5 Pillars in Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Patient Selection. *American Academy of Neurology*, 96, 664-676.
- Mendonça, M. J. M., & Mendes, L. P. B. (2022). Síndrome de Tourette na infância: uma abordagem farmacológica na resolução de tiques. *Brazilian Journal of Health Review*, 5 (1), 1647-1653.
- Milosev, L. M., et al. (2019). Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine: Results from a Retrospective Analysis and Online Survey. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 4 (4).
- Muller-Vahl, K. R., et al. (2021). European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tics disorders: summary statment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31, 377-382.
- Nomura, Y. (2021). Pharmacological Therapy for Tourette Syndrome: What Medicine can do and cannot do. *Science Direct Biomedical Journal*, 45, 229-239.
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., & McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *bmj*, 372.
- Pringheim, T., et al. (2019). Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *American Academy of Neurology*, 92, 907-915.
- Quezada, J., & Coffman, K. A. (2018). Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome. *CNS Drugs*, 32, 33-45.
- Sjezco, N., et al. (2021). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part IV: deep brain stimulation. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31 (3), 443-461.
- Souza, M. T. d., Silva, M. D. d., & Carvalho, R. d. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102-106.
- Wang, X., et al. (2022). Stereotactic Surgery for Treating Intractable Tourette Syndrome: a Single-Center Pilot Study. *Brain Sci*, 12, 838.
- Xu, W., et al. (2020). Deep brain stimulation for Tourette's syndrome. *Translational Neurodegeneration*, 9 (4).