



Síndrome de Tourette

Tourette's Syndrome

Síndrome de Tourette

Samira Brandão Vicente¹, Manoella Barrera Tavares¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Síndrome de Tourette (ST). **Revisão bibliográfica:** A ST é definido pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) pela presença de tiques motores e fônicos antes dos 18 anos de idade e persistindo por um período superior a 12 meses sem uma causa secundária. É mais comum em homens do que em mulheres (3:1), com uma prevalência relatada variando entre 0,3 e 1% na população geral. Os tiques motores são movimentos motores estereotipados súbitos, rápidos, recorrentes e não rítmicos, geralmente precedidos por um impulso. Os tiques vocais incluem qualquer tique que produza ruído: cheirar, grunhir, cantarolar, clicar, gritar palavras repetidamente. **Considerações finais:** A ST é um distúrbio do neurodesenvolvimento nos quais os pacientes apresentam tiques por um período maior que um ano, sendo uma condição associada a diversas comorbidades como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade, ou transtorno desafiador opositivo. Nesse contexto, é uma doença que afeta diretamente na qualidade de vida do portador. Seu tratamento, primeiramente, com educação sobre a doença e seu curso clínico, além de psicoterapia e fármacos como haloperidol, pimozida e aripiprazol.

Palavras-chave: Síndrome de Tourette, Tiques, Pediatria

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Tourette's Syndrome (TS). **Bibliographic review:** TS is defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) by the presence of motor and phonic tics before 18 years of age and persisting for a period longer than 12 months without a secondary cause. It is more common in men than in women (3:1), with a reported prevalence ranging from 0.3 to 1% in the general population. Motor tics are sudden, rapid, recurrent, non-rhythmic, stereotyped motor movements, usually preceded by an impulse. Vocal tics include any tic that produces noise: sniffing, grunting, humming, clicking, screaming words over and over again. **Final considerations:** TS is a neurodevelopmental disorder in which patients present tics for a period longer than one year, being a condition associated with several comorbidities such as attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, anxiety disorder, or oppositional defiant disorder. In this context, it is a disease that directly affects the patient's quality of life. Its treatment, first, with education about the disease and its clinical course, in addition to psychotherapy and drugs such as haloperidol, pimozide and aripiprazole.

Keywords: Tourette Syndrome, Tics, Pediatrics.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del Síndrome de Tourette (ST). **Revisión bibliográfica:** El ST es definido por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) por la presencia de tics motores y fónicos antes de los 18 años y que persisten por un período mayor a 12 meses sin una causa secundaria. Es más común en hombres que en mujeres (3:1), con una prevalencia reportada que va del 0,3 al 1% en la población general. Los tics motores son movimientos motores estereotipados, repentinos, rápidos, recurrentes, no rítmicos, generalmente precedidos por un impulso. Los tics vocales incluyen cualquier tic que produzca ruido: olfatear, gruñir, tararear, hacer clic, gritar palabras una y otra vez. **Consideraciones finales:** El ST es un trastorno del neurodesarrollo en el que los pacientes presentan tics por un período mayor a un año, siendo una condición asociada a varias comorbilidades como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de ansiedad o el trastorno negativista desafiante. En este contexto, es una enfermedad que afecta directamente la calidad de vida del paciente. Su tratamiento, en primer lugar, con educación sobre la enfermedad y su curso clínico, además de psicoterapia y fármacos como haloperidol, pimozida y aripiprazol.

Palabras clave: Síndrome de Tourette, Tics, Pediatría.

INTRODUÇÃO

Os tiques são definidos como movimentos súbitos, repetitivos e não rítmicos (tiques motores) ou sons (tiques vocais). A expressão de tique tem sido descrita como a capitulação voluntária a um impulso sensorial irresistível, comumente referido como impulso premonitório. Os transtornos de tique são atualmente classificados como condições de neurodesenvolvimento e distúrbios de movimento hipercinético (CAVANNA AE, 2022).

A síndrome de Tourette (ST) é um distúrbio do neurodesenvolvimento definido pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) pela presença de tiques motores e fônicos antes dos 18 anos de idade e persistindo por um período superior a 12 meses sem uma causa secundária. É mais comum em homens do que em mulheres (3:1), com uma prevalência relatada variando entre 0,3 e 1% (BILLNITZER A e JANKOVIC J, 2020; ALBIN RL, 2018).

Os distúrbios de tique são movimentos ou sons breves, repetitivos e involuntários, como fazer caretas, fazer caretas, sacudir os ombros ou pigarrear. Os tiques geralmente são precedidos por um impulso premonitório e são temporariamente aliviados após os tiques. A apresentação de tiques motores ou tiques fônicos varia muito, podendo variar de movimentos ou sons rápidos e sem sentido a comportamentos ou falas intencionais. Às vezes, os tiques podem ser orquestrais, o que significa que diferentes tiques podem ocorrer um a um em uma ordem específica. Os sintomas de tique geralmente seguem um curso flutuante em termos de gravidade e frequência, com uma mistura de tiques antigos e novos, e podem ser exacerbados por tensões psicológicas e físicas (como ansiedade ou fadiga) e mudanças ambientais (UEDA K e BLACK KJ, 2021; HSU CJ, et al., 2021; MIELKE E, et al., 2021).

Os pacientes mais comumente apresentam tiques motores simples afetando o rosto e o pescoço (por exemplo, piscar os olhos, puxar a boca, fazer caretas faciais, enrijecer o pescoço) e tiques vocais simples, como fungar, grunhir, tossir e pigarrear. Os tiques motores complexos são movimentos envolvendo múltiplos distritos musculares, enquanto os tiques vocais complexos são palavras inteiras, incluindo palavras repetidas (palilalia), palavras de outras pessoas (ecolalia) e palavrões (coprolalia) (CAVANNA AE, 2022; ALBIN RL, 2018).

A ST é frequentemente acompanhada por uma variedade de comorbidades comportamentais, como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) ou transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Os tiques e as comorbidades comportamentais podem levar a um prejuízo acentuado nas interações familiares e sociais e no desempenho escolar e profissional, e muitas vezes impactam seriamente a qualidade de vida dos pacientes (BILLNITZER A e JANKOVIC J, 2020).

Nesse contexto, torna-se essencial o conhecimento sobre a ST visando diagnóstico e tratamento adequado da condição e suas comorbidades, de modo a melhorar a qualidade de vida do portador e seus cuidadores. O objetivo do estudo foi analisar as características da Síndrome de Tourette.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

Os tiques motores estão entre as manifestações discinéticas mais comuns. Sua ocorrência está principalmente associada a transtornos de tiques primários, incluindo transtornos de tiques transitórios, transtornos de tiques crônicos (motores ou vocais) e síndrome de Tourette. A síndrome de Tourette, descrita pela primeira vez por Gilles de la Tourette em 1885, é um distúrbio do movimento hipercinético diagnosticado quando múltiplos tiques motores e pelo menos um tique fônico persistem por mais de um ano desde o início original, embora não necessariamente simultaneamente. Esses tiques devem começar antes dos 18 anos e não devem ser atribuídos a outros fatores causais (NOVOTNY M, et al., 2018; HARTMANN A, et al., 2021; SEIDEMAN MF e SEIDEMAN TA, 2020; MIELKE E, et al., 2021).

A ST referida como transtorno de Tourette no DSM-5, recentemente atualizado, é um distúrbio do neurodesenvolvimento comum que afeta até 1% da população. Estudos descobriram que a síndrome de Tourette é diagnosticada em cerca de 2 a 3 por 1.000 crianças de 6 a 17 anos, traduzindo-se em uma prevalência de 0,19% a 0,3% nos Estados Unidos. Caracteriza-se por múltiplos tiques motores e vocais e inicia-se na infância. Os tiques são definidos como movimentos motores ou vocalização súbitos, rápidos, recorrentes e não rítmicos, geralmente precedidos por urgência. Os tiques são frequentemente observados na população pediátrica e a frequência é maior (27%) em populações de educação especial, em comparação com 19,7% em uma amostra de educação geral (MITTAL SO, 2020; SEIDEMAN MF e SEIDEMAN TA, 2020; ALBIN RL, 2018).

O Tourette International Consortium relatou as características dos pacientes com ST em uma grande população, onde a idade de início dos sintomas variou de 2 a 21 anos, com média de 6,4 anos e proporção de homens para mulheres de 4,4:1. Os tiques são mais graves aos 10 a 12 anos de idade e eventualmente melhoram na adolescência em cerca de 85% dos indivíduos. Tiques crônicos e ST são mais comumente observados em homens do que em mulheres. A prevalência homem:mulher varia de 2:1 a 10:1. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos relata que a ST é duas vezes mais comum em crianças caucasianas em comparação com crianças hispânicas ou afro-americanas, mas neste momento não está claro se as diferenças no acesso aos cuidados influenciam esse figura (MITTAL SO, 2020; MIELKE E, et al., 2021; HARTMANN A, et al., 2021).

Fisiopatologia e fatores de risco

Décadas de pesquisa estabeleceram que os fatores genéticos têm um impacto significativo na ST. Vários estudos mostraram que a ST é familiar. No entanto, um estudo com gêmeos descobriu que a taxa de concordância foi de 53% e 8% para gêmeos monozigóticos e dizigóticos, respectivamente. Isso demonstra claramente que o TS não é inteiramente determinado por genes. Portanto, acredita-se que seja uma doença complexa causada por múltiplos fatores, incluindo predisposições genéticas e gatilhos ambientais (LIN WD, et al., 2022; YU D, et al., 2019).

Embora a neurobiologia da ST ainda não seja completamente compreendida, muitos estudos indicam que o caudado, o putâmen, o globo pálido, a substância negra e os núcleos subtalâmicos, que constituem os gânglios da base, têm um papel importante. Supõe-se que os gânglios da base estejam envolvidos na supressão de ações indesejadas, além de outras diversas funções cerebrais, razão pela qual são especialmente relevantes para a ST. O principal neurotransmissor excitatório dopamina do circuito corticostriatal-talamocortical tem sido associado à patogênese da ST. Alguns estudos mencionam o aumento da ligação da dopamina ao receptor D2 no núcleo caudado, o que resulta em disfunção do sistema dopaminérgico em pacientes com ST. No entanto, a causa da ST é bastante complexa (RAMTEKE A e LAMTURE Y, 2022; PRINGSHEIM T, et al., 2019; MULLER-VAHL K, 2021).

Cesariana, crescimento fetal anormal, bebê pélvico e parto prematuro foram relacionados ao aumento do risco de ST. Assim, insultos intrauterinos e de nascimento são fatores de risco. As crianças que receberam antibióticos ou foram hospitalizadas por infecção eram mais propensas a desenvolver qualquer doença psiquiátrica mais tarde na vida. A probabilidade de internação foi maior para as pessoas com deficiência intelectual, enquanto a segunda mais comum foi o transtorno de tiques (LIN WD, et al., 2022; HARTMANN A, et al., 2021).

Quadro clínico, comorbidades associadas e diagnóstico

Os tiques motores são movimentos motores estereotipados súbitos, rápidos, recorrentes e não rítmicos, geralmente precedidos por um impulso. Eles podem afetar qualquer parte do corpo, mas são de longe mais comuns na região da face, cabeça e pescoço. Os tiques vocais incluem qualquer tique que produza ruído: cheirar, grunhir, cantarolar, clicar, gritar palavras repetidamente. A coprolalia, gritos de palavrões ou outras obscenidades, afeta menos de 10% dos pacientes com ST. Os tiques relacionados à síndrome de Tourette estão associados a um impulso premonitório. Estes são descritos como uma sensação desconfortável de tensão aumentada que precede o início do tique e é temporariamente aliviada depois que o tique diminui. Os distúrbios de tique podem ser classificados como transitórios (duração não superior a um ano), crônicos (tiques motores ou vocais com duração superior a um ano) ou ST (tiques motores e vocais com duração superior a um ano) (FREY J e MALATY IA, 2022; LIN WD, et al., 2022; SEIDEMAN MF e SEIDEMAN TA, 2020; PRINGSHEIM T, et al., 2019).

Os sinais característicos do distúrbio são tiques motores e fônicos repetitivos súbitos. Clinicamente, trata-se de um distúrbio complexo no qual a gravidade, a frequência, a flutuação e a localização da fala e dos tiques são altamente individuais. Na prática clínica, foram encontrados os traços característicos dos tiques que acompanham a ST. Acredita-se que os tiques não sejam intencionais, mas podem ser suprimidos temporariamente pela vontade. No entanto, há um fenômeno de “rebote”, quando após a supressão os tiques acumulados irrompem em uma intensidade maior do que a usual para o paciente. A deterioração dos tiques (tanto em qualidade quanto em quantidade) pode ocorrer sob estresse, excitação ou fadiga. Pelo contrário, as expressões de tiques diminuem quando o paciente está envolvido em uma atividade mental ou física que requer concentração. Frequentemente, há uma tensão interna antes do início dos tiques e, após a execução dos tiques, o paciente se sente aliviado. Curiosamente, os tiques podem persistir em todos os estágios do sono (NOVOTNY M, et al., 2018).

De acordo com as diretrizes clínicas europeias para a síndrome de Tourette e outros transtornos de tiques, 80% dos pacientes que apresentam tiques com menos de 10 anos apresentarão uma diminuição significativa na frequência e gravidade dos tiques durante a adolescência e, aos 18 anos, não terão mais nenhum comprometimento por tiques. Os 20% restantes dos pacientes não experimentam uma diminuição nos tiques e alguns desses pacientes também podem desenvolver as formas mais graves e debilitantes de tiques (QUEZADA J e COFFMAN KA, 2018).

Uma revisão de escopo destacou que os pacientes experimentam ataques mais frequentes de tiques quando consomem alimentos com cafeína ou açúcares refinados. No entanto, não há evidências de que tomar suplementos possa ajudar a controlar os tiques. Cerca de 70% dos pais de jovens com ST relataram que a fadiga e grandes transições exacerbam os tiques de seus filhos (RAMTEKE A e LAMTURE Y, 2022; LEE MY, 2022; MALEK A, 2022).

As crianças com síndrome de Gilles de la Tourette (GTS) às vezes experimentam dor física, isolamento social, distúrbios emocionais e correm o risco de insucesso. É difícil distinguir se essas experiências são o resultado dos próprios tiques ou do fato de que a maioria das crianças com síndrome de Tourette também tem outras condições neuropsiquiátricas comórbidas, como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de ansiedade, ou transtorno desafiador opositivo (TDO). A ST também está associada a outros distúrbios psiquiátricos, comportamentais e neurológicos, incluindo agressividade, automutilação, transtorno do pânico, depressão, transtorno do espectro autista, síndrome das pernas inquietas e enxaqueca. Comportamentos obsessivo-compulsivos relacionados a tiques, que são relatados por até 70% dos pacientes com ST, abrangem contagem repetitiva (aritmomania),

ordenação, verificação, toque forçado, preocupações com simetria e comportamentos de uniformização que geralmente são motivados por impulsos sensoriais e percepções “certas” (CAVANNA AE, 2022; HARTMANN A, et al., 2021; NOMURA Y, 2022; MULLER-VAHL K, 2021).

Os quatro critérios diagnósticos para ST são: (1) A presença de tiques motores múltiplos e um ou mais tiques fônicos, que não ocorrem necessariamente concomitantemente; (2) os tiques podem aumentar e diminuir em frequência, mas persistem por mais de 1 ano desde o início do primeiro tique; (3) apresentar tiques antes dos 18 anos de idade, e (4) ter deficiências que não sejam causadas pelo uso de uma única substância ou condições médicas típicas (LEE MY, 2022).

Embora a ST não afete significativamente a saúde física do paciente ou ameace sua vida, os tiques que aumentam e diminuem interferem no sustento da criança, nas relações familiares e nas interações com os colegas, além de aumentar os problemas nas interações sociais. Tentar esconder fisicamente ou controlar os tiques durante a escola pode interferir na capacidade de se concentrar no aprendizado. A presença de tiques pode prejudicar as relações sociais, estimular o bullying, afetar negativamente a frequência escolar e aumentar o risco de depressão, tornando o diagnóstico e o tratamento da síndrome de Tourette importantes para a segurança geral e o bem-estar do jovem (LEE MY, 2022; QUEZADA J e COFFMAN KA, 2018; SEIDEMAN MF e SEIDEMAN TA, 2020; MALEK A, 2022).

Acompanhamento e tratamento

Todos os pacientes recém-diagnosticados e suas famílias devem primeiro ser educados sobre TS e receber recursos informativos para facilitar a melhor compreensão da condição. Os tópicos a serem discutidos devem incluir a origem neurológica (cérebro) dos tiques, e não a psicológica, o aumento e a diminuição da natureza dos sintomas, a história natural da progressão, o potencial de remissão após os 18 anos e os vários problemas comportamentais, médicos, e opções terapêuticas cirúrgicas. A história natural da ST é bastante variável, mas geralmente a gravidade dos tiques tende a atingir o pico pouco antes da puberdade (ou seja, entre 10 e 12 anos de idade) e diminuir após a adolescência (BILLNITZER A e JANKOVIC J, 2020).

Considerando a história natural dos tiques, uma proporção de pacientes jovens diagnosticados pela primeira vez com tiques/ST pode não exigir intervenções ativas e, em vez disso, se beneficiariam de psicoeducação e monitoramento vigilante. Para os demais, as opções de tratamento disponíveis abrangem intervenções comportamentais, principalmente treinamento de reversão de hábito, como parte da intervenção comportamental abrangente para tiques (CBIT), e prevenção de exposição e resposta além de farmacoterapia (CAVANNA AE, 2022).

Para crianças com tiques leves a moderados, os tratamentos eficazes incluem técnicas comportamentais específicas, como prevenção de exposição e resposta (ERP), terapia de reversão de hábitos (TRH) e intervenção comportamental abrangente para tiques (CBIT). No ERP, o paciente é treinado para ficar exposto, suportar o impulso premonitório e prevenir ou resistir à realização dos sintomas de tique. Na HRT, os pacientes são treinados para fazer respostas competitivas em vez de realizar os tiques, e o programa consiste em treinamento de conscientização com automonitoramento, treinamento de relaxamento e treinamento de resposta competitiva. O CBIT combina treinamento de conscientização com treinamento de resposta competitiva e suporte social. Após o treinamento de conscientização, os pacientes são ensinados a se envolver em uma "resposta competitiva" toda vez que o desejo ou tique ocorre. O componente de suporte social envolve ensinar o pai do paciente (ou outra pessoa) a elogiar o paciente por usar a resposta competitiva corretamente e a lembrar o paciente de usar a resposta competitiva (EAPEN V e USHERWOOD T, 2021; SZEJKO N, et al., 2022; MALEK A, 2022).

Os tratamentos farmacológicos frequentemente usados para tiques incluem neurolépticos típicos (haloperidol, pimozida e outros neurolépticos clássicos), agonistas dos receptores alfa-adrenérgicos (clonidina, guanfacina), neurolépticos atípicos e outros agentes que bloqueiam os receptores D2 DA (risperidona, clozapina, sulpirida e tiaprida) e agonistas DA completos ou parciais nos receptores dopaminérgicos (levodopa, aripiprazol, agonista D2/D1 misturado com pergolida, talipexol, pramipexol e agonista D2 parcial tergurida) e outros. Apenas 3 agentes (ou seja, haloperidol, pimozida e aripiprazol) foram

aprovados pelo *Food Drug Administration* (FDA) para a supressão de tiques relacionados à síndrome de Tourette (NOMURA Y, 2022; SEIDEMAN MF e SEIDEMAN TA, 2020; MULLER-VAHL K, 2021; MIELKE E, et al., 2021).

Haloperidol é aprovado pela FDA para uso em crianças com idade ≥ 3 anos, com uma dosagem de 0,05 mg/kg/dia a 0,075 mg/kg/dia dividida em 2 ou 3 doses diárias. As dosagens podem ser iniciadas em 0,5 mg/dia, aumentando em 0,5 mg por dose em intervalos semanais conforme tolerado até a dose efetiva mínima. A pimozida é aprovada pela FDA para crianças com idade ≥ 12 anos. A dosagem pode ser iniciada em 0,05 mg/kg ao deitar, aumentando conforme tolerado a cada três dias até um máximo de 0,2 mg/kg por dia, sem exceder 10 mg por dia. Uma faixa de dosagem típica para pimozida é de 2 a 4 mg/dia. Os efeitos colaterais com esses agentes incluem sedação, sonolência, tontura, inquietação e dor de cabeça. A pimozida está associada a um risco aumentado de prolongamento do intervalo QT, e a eletrocardiografia é recomendada antes e durante o tratamento. Além disso, ambas as drogas carregam o risco de efeitos colaterais extrapiramidais, como discinesia tardia, um distúrbio do movimento potencialmente irreversível. Devido ao risco de efeitos colaterais, haloperidol e pimozida são reservados para tiques relacionados à síndrome de Tourette que falharam com outras terapias. O Aripiprazol é aprovado pela FDA para o tratamento de tiques na síndrome de Tourette para crianças a partir dos 6 anos (NOMURA Y, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ST é um distúrbio do neurodesenvolvimento nos quais os pacientes apresentam tiques por um período maior que um ano, sendo uma condição associada a diversas comorbidades como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade, ou transtorno desafiador opositivo. Nesse contexto, é uma doença que afeta diretamente na qualidade de vida do portador. Seu tratamento, primeiramente, com educação sobre a doença e seu curso clínico, além de psicoterapia e fármacos como haloperidol, pimozida e aripiprazol.

REFERÊNCIAS

1. ALBIN RL. Tourette syndrome: a disorder of the social decision-making network. *Brain*, 2018; 141(2): 332-347.
2. BILLNITZER A, JANKOVIC J. Current Management of Tics and Tourette Syndrome: Behavioral, Pharmacologic, and Surgical Treatments. *Neurotherapeutics*, 2020; 17(4): 1681-1693.
3. CAVANNA AE. Current and emerging pharmacotherapeutic strategies for Tourette syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2022; 23(13): 1523-1533.
4. EAPEN V, USHERWOOD T. Tourette syndrome in children. *Aust J Gen Pract*, 2021; 50(3): 120-125.
5. FREY J, MALATY IA. Tourette Syndrome Treatment Updates: a Review and Discussion of the Current and Upcoming Literature. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022; 22(2): 123-142.
6. HARTMANN A, et al. Is Tourette syndrome a rare condition? *F1000Res*, 2021; 10: 434.
7. HSU CJ, et al. Immunological Dysfunction in Tourette Syndrome and Related Disorders. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(2): 853.
8. LEE MY. Living with tics: Nursing care of pediatric tourette syndrome. *Biomed J*, 2022; 45(2): 280-285.
9. LIN WD, et al. Current understanding of the genetics of tourette syndrome. *Biomed J*, 2022; 45(2): 271-279.
10. MALEK A. Pain in Tourette Syndrome-Children's and Parents' Perspectives. *J Clin Med*, 2022; 11(2): 460.
11. MITTAL SO. Tics and Tourette's syndrome. *Drugs Context*, 2020; 9: 2019-12.
12. MIELKE E, et al. Tourette syndrome as a motor disorder revisited - Evidence from action coding. *Neuroimage Clin*, 2021; 30: 102611.
13. MULLER-VAHL K. Case in Context: Tourette Syndrome. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2021; 6(2): 88-91.
14. NOMURA Y. Pharmacological therapy for Tourette syndrome: What medicine can do and cannot do. *Biomed J*, 2022; 45(2): 229-239.

15. NOVOTNY M, et al. Tourette Syndrome: A Mini-Review. *Front Neurol*, 2018; 9: 139.
16. PRINGSHEIM T, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*, 2019; 92(19): 907-915.
17. QUEZADA J, COFFMAN KA. Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome. *CNS Drugs*, 2018; 32(1): 33-45.
18. RAMTEKE A, LAMTURE Y. Tics and Tourette Syndrome: A Literature Review of Etiological, Clinical, and Pathophysiological Aspects. *Cureus*, 2022; 14(8): e28575.
19. SEIDEMAN MF, SEIDEMAN TA. A Review of the Current Treatment of Tourette Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2020; 25(5): 401-412.
20. SZEJKO N, et al. Cannabis-based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol*, 2022; 56(1): 28-38.
21. UEDA K, BLACK KJ. Recent progress on Tourette syndrome. *Fac Rev*, 2021; 10: 70.
22. YU D, et al. ppola G, Interrogating the Genetic Determinants of Tourette's Syndrome and Other Tic Disorders Through Genome-Wide Association Studies. *Am J Psychiatry*, 2019; 176(3): 217-227.