



Avanços e perspectivas no tratamento da Síndrome de Tourette

Advancements and perspectives in the treatment of Tourette Syndrome

Avances y perspectivas en el tratamiento del Síndrome de Tourette

Francisco Yudhi Bezerra¹, Antônio Pereira De Freitas¹, Vanessa Kimbely Tavares de Sousa¹, Vitória Emmanuele Garcia de Almeida¹, Deyze Alencar Soares¹.

RESUMO

Objetivo: Compreender os principais avanços no tratamento da Síndrome de Tourette (ST), englobando as terapias farmacológicas e não farmacológica, nos últimos 5 anos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada a partir de buscas nas bases de dados Publisher Medline (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), entre os anos de 2018 e 2023, utilizando descritores “Síndrome de Tourette” e “Tratamento” e suas traduções no inglês, com o uso do operador booleano AND. **Resultados:** 31 artigos foram selecionados para representar a amostra final e compor a revisão, por se adequarem aos critérios de inclusão e exclusão, nos quais a farmacoterapia, a estimulação cerebral profunda e a terapia comportamental se mostraram protagonistas no tratamento da síndrome. **Considerações finais:** Constatou-se que os fármacos valproato de sódio, tiaprida e priavanserina e a estimulação cerebral profunda podem ser usados para diminuir os sintomas motores dos pacientes, e que a terapia comportamental é uma ferramenta eficaz e necessária para a diminuição da gravidade e o controle dos tiques.

Palavras-chave: Tratamento, Tiques, Síndrome de Tourette.

ABSTRACT

Objective: Understand the main advances in the treatment of Tourette Syndrome (TS), encompassing pharmacological and non-pharmacological therapies, in the last 5 years. **Methods:** This is an integrative review, carried out based on searches in databases Publisher Medline (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), from 2018 to 2023, using descriptors “Tourette Syndrome” and “treatment” and their translations into English, using the boolean operator AND. **Results:** 31 articles were selected to represent the final sample and compose the review, as they met the inclusion and exclusion criteria, in which pharmacotherapy, deep brain stimulation and behavioral therapy proved to be protagonists in the treatment of the syndrome. **Final considerations:** It was found that the drugs sodium

¹ Afya Faculdade de Ciências Médicas, Palmas - TO.

valproate, tiapride and priavanserin and deep brain stimulation can be used to reduce motor symptoms, and that behavioral therapy is an effective and necessary tool to reduce the severity and control of tics.

Keywords: Treatment, Tics, Tourette Syndrome.

RESUMEN

Objetivo: Comprender los principales avances en el tratamiento del Síndrome de Tourette (ST), abarcando terapias farmacológicas y no farmacológicas, en los últimos 5 años. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora, realizada a partir de búsquedas en las bases de datos Publisher Medline (PubMed), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) y Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), entre los años 2018 y 2023, utilizando los descriptores “Síndrome de Tourette” y “Tratamiento” y sus traducciones al inglés, utilizando el operador booleano AND. Resultados: Fueron seleccionados 31 artículos para representar la muestra final y componer la revisión, por cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, en los que la farmacoterapia, la estimulación cerebral profunda y la terapia conductual resultaron protagonistas en el tratamiento del síndrome. **Consideraciones finales:** Se encontró que los fármacos valproato de sodio, tiaprida y priavanserina y la estimulación cerebral profunda pueden usarse para reducir los síntomas motores de los pacientes, y que la terapia conductual es una herramienta eficaz y necesaria para reducir la gravedad y el control de los tics.

Palabras clave: Tratamiento, Tics, Síndrome de Tourette.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Tourette (ST) é um distúrbio neuropsiquiátrico de origem genética que se caracteriza pela presença de múltiplos tiques motores e/ou vocais que podem aumentar ou diminuir de frequência, mas que perduram por pelo menos um ano. O seu início costuma ocorrer antes dos 18 anos de idade e a síndrome dificulta o desenvolvimento intelectual e social do paciente, acarretando perturbações que não se devem a nenhum efeito ou condição médica geral (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Ao observar o perfil epidemiológico da síndrome de Tourette, nota-se uma doença que na década de 1980 era tratada como uma condição rara, com baixíssimos índices de incidência e prevalência na população mundial. Contudo, isso ocorria principalmente por conta do elevado número de casos subdiagnosticados (LOUREIRO NIV, et al., 2005).

Com o passar dos anos, estudos epidemiológicos demonstram um aumento nos casos da síndrome. Estudo de meta-análise recente mostra uma prevalência de ST no mundo de 0,5%. De acordo com o estudo, a maior prevalência está associada com a população infantil e adolescentes com 0,7% e 0,5% em homens (JAFARI F, et al., 2022).

A etiologia da ST ainda é desconhecida, mas estudos apontam vias neurais fronto-subcorticais envolvidas, junto com fatores sociais, ambientais e genéticos (GARCÍA-ACERO M e ESPINOSA E, 2018). Ademais, a clínica da ST pode coexistir com outras comorbidades, causando ainda mais prejuízo aos pacientes, como transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtornos de ansiedade e aprendizagem, o que pode dificultar ainda mais seu diagnóstico, pois não apresenta um sintoma único característico, mas sim, um conjunto de sinais e sintomas que podem ser atribuídos a algum outro transtorno psiquiátrico (GARCÍA-ACERO M e ESPINOSA E, 2018).

O diagnóstico da ST é feito por meio da clínica do paciente, em que deve ser analisado os sinais e sintomas presentes, sua história clínica, evolução e frequência, sendo crucial a observação clínica para realizar um adequado diagnóstico diferencial com outros transtornos, de modo que seu diagnóstico definitivo exige uma duração superior a um ano, o que reforça a necessidade do acompanhamento. Não existe, na atualidade, nenhum exame laboratorial específico para que o diagnóstico seja confirmado (LOUREIRO NIV, et al., 2005).

Devido às condições que a Síndrome de Gilles de la Tourette pode ser associada, a diretriz da Academia Americana de Neurologia (AAN) sobre o tratamento de tiques em pessoas com síndrome de Tourette (ST) e distúrbios crônicos de tiques preconiza que o tratamento seja iniciado de forma individualizada, ou seja, sua escolha deve ser apropriada para cada portador de ST, levando em conta a apresentação e história do quadro do paciente e a presença de distúrbios comórbidos associados, podendo incluir alternativas não farmacológicas e farmacológicas (PRINGSHEIM T, et al., 2019).

Dessa maneira, o tratamento é fundamentado, principalmente, na terapia psicológica comportamental, pois além do tratamento psicoterápico do paciente, essa intervenção foca na orientação dos familiares e pessoas próximas sobre as características da síndrome e o modo de lidar com o indivíduo portador, sendo recomendada como a primeira linha de intervenção para o tratamento da ST pela Sociedade Europeia para o Estudo da Síndrome de Tourette (ESSTS) (MULLER-VAHL KR, et al., 2022).

A ST não tem cura, dessa forma, o tratamento farmacológico é utilizado para aliviar e controlar os sintomas apresentados (TEIXEIRA L, et al., 2011). Nesse sentido, as intervenções medicamentosas mais eficazes para o controle dos tiques são os antipsicóticos de segunda geração e os agonistas α -2, sendo os fármacos com ação antagonista dos receptores de dopamina os mais utilizados, por serem um ponto central na eficácia do tratamento (FARHAT L, et al., 2023).

Ao longo dos anos a Síndrome de Tourette vem cada vez mais ganhado destaque na sociedade, com o maior número de diagnósticos, maior contextualização nas plataformas digitais e ainda a prevalência crescente na população. Por isso, é de fundamental importância uma pesquisa que revise e agrupe as informações sobre os avanços no tratamento dessa síndrome, pois é perceptível a carência de estudos que ofereçam suporte amplo ao paciente portador da ST e aos profissionais de saúde responsáveis pelo seu acompanhamento.

Assim, tendo em vista o paradigma presente sobre a Síndrome de Tourette, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão integrativa abrangendo as opções de tratamento da síndrome, englobando as terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas. Com isso, demonstrando os avanços recentes a respeito do tratamento da patologia em questão.

MÉTODOS

O presente estudo utiliza como método a revisão integrativa da literatura, que, além de sintetizar os conhecimentos sobre determinado assunto, pode apontar lacunas sobre a temática que precisam ser preenchidas com novos estudos. Para isso, o andamento da revisão integrativa deve seguir uma progressão de etapas bem determinadas e delimitadas. Primeira etapa: deve-se identificar o tema e selecionar a questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa. Segunda etapa: estabelecer os critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão dos estudos para a pesquisa. Terceira etapa: identificar os estudos nas bases científicas, pré-selecionados e selecionados e definir as informações a serem extraídas deles. Quarta etapa: categorizar os estudos. Quinta etapa: avaliar os estudos selecionados e análise crítica a partir da interpretação dos resultados. Sexta etapa: apresentar os dados avaliados e interpretados na estrutura da revisão integrativa (BOTELHO LLR, et al., 2011).

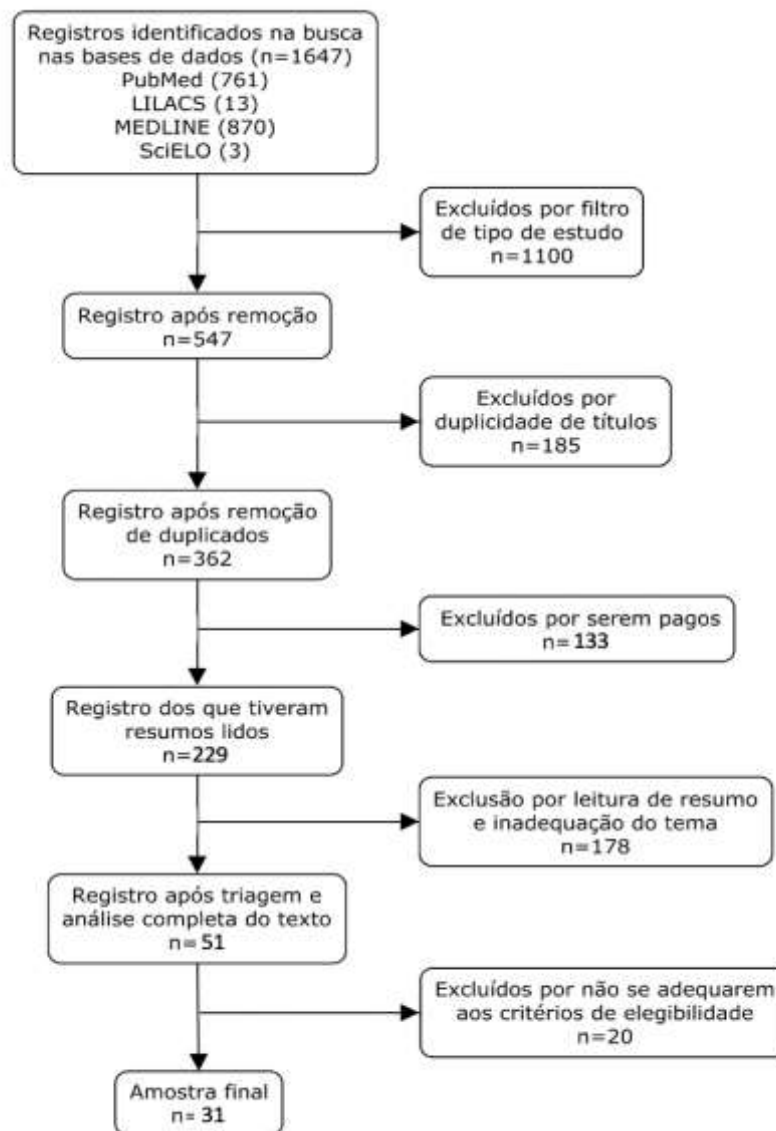
Foram incluídos estudos publicados entre 2018 e 2023 sobre o tratamento da Síndrome de Tourette, por terem dados atualizados sobre a temática proposta, disponíveis para acesso gratuito, na íntegra. Foram excluídos revisões sistemáticas, artigos duplicados, materiais pagos e estudos que não atendem à temática relevante e ao objetivo da revisão.

Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizado uma busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Publisher Medline (PUBMED) e Brasil Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Para a busca bibliográfica, utilizou-se a combinação dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS) através do booleano AND. Dessa forma, as expressões utilizadas foram “Tourette Syndrome AND Treatment” e “Síndrome de Tourette AND Tratamento”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca nas bases de dados, foram encontrados 1647 artigos científicos, dos quais, 13 estavam disponíveis no LILACS, 761 no PUBMED, 870 no MEDLINE e 3 no SCIELO. Destes, 1100 foram excluídos pelo filtro de tipo de estudo “Revisão Sistemática” nas respectivas bases de dados. Na leitura de títulos, foram excluídos 185 artigos duplicados ou triplicados e 133 artigos pagos, permanecendo na pesquisa apenas 229 artigos para análise de resumo. Após a análise do resumo, excluíram-se 178 artigos que, embora possuísem títulos e resumos interessantes para a pesquisa, não se adequavam ao estudo por não contemplar os objetivos específicos estabelecidos. Diante disso, foram selecionados 51 artigos para serem lidos e analisados na íntegra, permanecendo apenas 31 por se adequarem aos critérios de elegibilidade (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma do processo de coleta, análise e seleção de artigos



Fonte: Bezerra FY, et al., 2024.

Foram selecionados e utilizados 31 estudos científicos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão definidos, permitindo assim fazer parte do arcabouço e que sustentaram as discussões abordadas nesta revisão. O **Quadro 1** apresenta as principais descrições contidas em cada pesquisa, anunciadas por autores, título e achados principais.

Quadro 1 - Principais achados dos artigos da amostra.

N°	Autores e ano	Principais resultados
1	Kahl et al. (2021)	A rTMS (estimulação magnética transcraniana repetitiva) bilateral neuronavegada e acionada por robô da área motora suplementar (SMA) é viável em crianças. Concluíram que a gravidade do tique diminui após a realização de 15 sessões de rTMS.
2	Huang C, et al. (2022)	O objetivo foi analisar se o Yi-Gan-San (YGS) aliviou os sintomas da ST. A administração oral de YGS por 1 semana reduziu apenas a intensidade dos tiques fônicos em comparação com a administração oral de YGS placebo, sugerindo que YGS pode reduzir sua intensidade por um curto período.
3	Andrén P, et al. (2022)	O estudo buscou demonstrar a eficácia e custo-benefício da exposição e prevenção de resposta (ERP) através da internet. As intervenções foram associadas a melhorias clinicamente significativas na gravidade dos tiques, mas o ERP levou a taxas de resposta mais altas com pouco custo adicional.
4	Baldermann JC, et al. (2021)	O objetivo é estudar a gravidade do tic, comorbidades e qualidade de vida durante a estimulação talâmica. Evidências de que a estimulação talâmica é eficaz na melhora da gravidade dos tiques e na qualidade de vida geral. Crucialmente, a redução da gravidade dos tiques foi impulsionada principalmente pela estimulação ativa.
5	Gilbert GL, et al. (2023)	O estudo avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade do ecopipiam. Entre crianças e adolescentes com ST, o ecopipiam reduz os tiques em maior extensão do que o placebo, sem evidência observável de efeitos colaterais comuns associados aos antipsicóticos.
5	Mcguire JF, et al. (2020)	O estudo analisou os efeitos da terapia comportamental nos sintomas psiquiátricos. A terapia comportamental tem um benefício terapêutico para sintomas obsessivos concomitantes a curto prazo e reduz a gravidade e a incapacidade dos tiques em adultos com transtorno de Tourette ao longo do tempo. Tratamentos adicionais podem ser necessários para abordar sintomas concomitantes e melhorar os resultados funcionais.
6	Mcguire JF, et al. (2020)	O estudo examinou a eficácia da terapia comportamental com D-cicloclerina (DCS) nos tiques. O aumento da terapia comportamental com DCS reduziu a gravidade dos tiques em um grau maior em comparação com o aumento do placebo e foi bem tolerado.
7	Li Y, et al. (2022)	Objetivou analisar a eficácia e mecanismos neurais do treinamento de reversão habitual (MHRT). O MHRT foi recentemente desenvolvido para o tratamento de TS. Ele pode levar a maiores reduções na gravidade dos tiques do que treinamento de reversão de hábitos (HRT) tradicional. Mudanças nos parâmetros de rede da rede de modo padrão (DMN) e rede de silencia (SN) podem mostrar associações com a eficácia da MHRT.
8	Billnitzer A, et al. (2021)	O objetivo do estudo foi analisar pimavanserina no tratamento de sintomas da ST em pacientes com 18 anos ou mais. Sugere que a pimavanserina é segura e associada à melhora dos sintomas motores e não motores da ST.
9	Essoe JKY, et al. (2021)	O estudo examinou a relação entre adesão à lição de casa e duração de terapia comportamental. A adesão ao dever de casa é um componente integral da terapia comportamental e está ligada à melhora terapêutica. Estratégias que melhoram a adesão ao dever de casa podem otimizar a eficácia dos tratamentos comportamentais e melhorar os resultados do tratamento.
10	Johnson KA, et al. (2021)	O objetivo do estudo foi identificar as fibras em torno do globo pálido interno (GPI) que estão associadas a melhora nas estratégias de segmentação. Modelos computacionais de ativação de vias podem ser usados para desenvolver novas abordagens para direcionamento pré-operatório e seleção de parâmetros de estimulação para melhorar os resultados dos pacientes.
11	Gonberg V, et al (2021)	O Δ^9 - tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) pode reduzir os movimentos ambulatoriais e evocar impulsos premonitórios em alguns pacientes pediátricos. O estudo sugere que o canabidiol (CBD) pode não tratar eficazmente os tiques motores em crianças e pode até exacerbar os tiques em uma população de pacientes com síndrome de Tourette.

N°	Autores e ano	Principais resultados
12	Urrutia S e Hernandez CH (2021)	O objetivo do estudo foi caracterizar variáveis clínico-demográficas em crianças com TS e compará-las de acordo com o sexo. Embora a psicoeducação e as terapias comportamentais sejam recomendadas como tratamento de primeira linha, a maioria dos pacientes desse grupo necessitou de terapia farmacológica.
13	Fekete S, et al. (2021)	O objetivo do estudo foi examinar a relação entre dose e concentração sérica de tiaprida e potenciais fatores farmacocinéticos. Tratamento com tiaprida foi eficaz e seguro na maioria dos pacientes com tiques.
14	Jo HJ, et al. (2018)	O objetivo foi avaliar se a estimulação cerebral profunda (DBS) do tálamo é uma alternativa terapêutica viável para pacientes com ST refratária a medicamentos. O estudo concluiu estimulação de alta frequência (HFS) talâmica tem efeito abrangente sobre a rede frontostriatal, límbica e motora, e isso pode diminuir os tiques.
15	Dong C, et al. (2020)	O objetivo do estudo é demonstrar a ação da decoção Qiangzhi (QD) no tratamento de ST. A QD pode aliviar os sintomas de TS através dos mecanismos moleculares previstos pela farmacologia de rede.
16	Martino D, et al. (2021)	O objetivo do artigo é analisar critérios atualmente aplicados a casa um dos 5 pilares da seleção de candidatos com ST para a cirurgia de estimulação cerebral profunda (DBS).
17	Li Y, et al. (2020)	O objetivo da pesquisa foi estudar os efeitos e níveis de segurança da termocoagulação de radiofrequência esteroestática de pacientes para tratamento de distúrbios intratáveis. A termocoagulação por radiofrequência utilizada na região anterior da cápsula interna dos pacientes, pode ser eficaz para o tratamento de tics, sem risco de complicações graves.
18	Badenoch J e Cavanna AE (2020)	O objetivo do estudo foi explorar a farmacoterapia para tiques em pacientes com ST e distúrbios motores e vocais persistentes, e a relação com a presença de comorbidades. O uso de opções de farmacoterapia para o controle de tiques observado em uma clínica especializada para adultos com ST reflete as recomendações das diretrizes.
19	Muller-Vahl KR, et al. (2022)	O estudo tem como objetivo determinar o efeito de Lu AG06466 em comparação ao placebo em tiques e outros sintomas de ST. Neste ensaio exploratório, uma dose única de Lu AG06466 mostrou efeitos positivos significativos nos principais sintomas de ST.
20	Tao D, et al. (2019)	O estudo teve como objetivo de comparar a eficácia e a tolerabilidade do valproato de sódio e do aripiprazol no tratamento de ST. Indica que os pacientes tratados com injeção de valproato de sódio têm um tempo de início mais rápido do que os pacientes tratados com aripiprazol oral no controle dos tiques.
21	Dyke K, et al. (2019)	Apresenta evidências provisórias de que a estimulação transcraniana de corrente contínua (tDCS) pode ser útil na redução de tiques para alguns indivíduos e fornece uma base para explorações em maior escala do uso do tDCS como tratamento para reduzir os tiques. O estudo apresenta evidências provisórias de que o tDCS pode ser útil na redução dos tiques.
22	Chen J, et al. (2019)	Objetivo foi demonstrar as bases farmacológicas e efeitos benéficos da Xiao-Er-An-Shen (XEASD) em crianças com ST. O tratamento com decoção de XEASD demonstrou ser eficaz na melhoria da gravidade dos sintomas comportamentais de TS em um modelo experimental de camundongo do distúrbio clínico.
23	Johnson KA, et al. (2019)	O objetivo foi criar atlas de estimulação probabilística (PSAs) para caracterizar como a eletroestimulação profunda (DBS) foi aplicada em pacientes com ST e se existem regiões específicas que são eficazes no tratamento dos tiques e comorbidades. Os resultados indicam coletivamente que DBS pode melhorar tiques e transtorno obsessivo-compulsivo (OCB).
24	Kwon OS, et al. (2018)	O objetivo do estudo foi relatar a eficácia o tratamento combinado de habilidades ortopédicas e medicina tradicional. A técnica cefalorraquidial funcional (FCST) diminuiu os sintomas do tique nervoso nos três casos relatados.
25	Yu W, et al. (2018)	O objetivo do estudo foi explorar se a decoção Jian-Pi-Zhi-Dong (JPZDD) pode regular o metabolismo de glutamato (GLU) e seus transportadores para exercer efeito anti-tiques. O mecanismo pelo qual JPZDD aliviou a disfunção

N°	Autores e ano	Principais resultados
		comportamental de ratos com síndrome de Tourette pode estar associado à manutenção do transporte normal de GLU pela regulação positiva de transportador de GLU (EAAT1) e regulação negativa de transportador de GLU (VGLUT1) no corpo estriado.
26	Behler N, et al. (2018)	O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia de um regime de estimulação alternativo nos sintomas da ST. Essa série de casos sugere que a modulação da excitabilidade cortical em ST ainda não foi desenvolvida para um tratamento clinicamente aplicável.
27	Rodrigo L, et al. (2018)	O objetivo foi analisar uma dieta sem glúten (GFD) em 29 pacientes com ST. A GFS requer uma adesão rigorosa e prolongada para reduzir a frequência e intensidade dos tiques motores e vocais e sintomas de transtorno obsessivo-compulsivo.
28	Rizzo R, et al. (2018)	O objetivo foi analisar a eficácia da terapia comportamental em comparação com a psicoeducação ou farmacoterapia para reduzir os tiques. A terapia comportamental é tão eficaz quanto a terapia farmacológica no tratamento de transtornos de tiques em crianças e adolescentes.
29	Ramirez MD, et al. (2018)	O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da estimulação cerebral profunda em uma coorte multinacional de pacientes com ST. A estimulação cerebral profunda foi associada com melhora sintomática em pacientes com síndrome de Tourette, mas também com eventos adversos importantes.
30	Molina R, et al. (2018)	O objetivo foi analisar a estimulação cerebral profunda (DBS) para a ST. A DBS surgiu como uma intervenção promissora para o tratamento de casos selecionados de ST. Os dispositivos de neuroestimulação de próxima geração têm o potencial de informar quando a estimulação deve ser fornecida e podem facilitar uma solução de estimulação responsiva.

Fonte: Bezerra FY, et al., 2024.

Dentre as terapêuticas estudadas e usadas na síndrome de Tourette, está a psicoterapia, que geralmente é recomendada como a primeira linha de terapia para essa patologia. Nos trabalhos selecionados, foi demonstrado que a terapia comportamental se mostrou benéfica para os sintomas obsessivos e se provou capaz de diminuir a incapacidade dos tiques em adultos (MCGUIRE JF, et al., 2020). Ademais, num ensaio clínico randomizado realizado com crianças entre 8 e 17 anos acometidas por tique nervoso ou ST, a terapia comportamental se mostrou tão eficiente quanto a terapia farmacológica nos tiques; entretanto a farmacoterapia se mostrou melhor na redução dos sintomas obsessivo-compulsivos (RIZZO R, et al., 2018).

Outrossim, a pesquisa de Essoe JKY, et al. (2021) observou uma relação benéfica na adesão à lição de casa, que é a prática das habilidades terapêuticas que deve ser realizada pelo paciente entre as consultas, classificando essa como um componente integral da terapia comportamental. Por outro lado, um estudo de coorte que comparou as terapias comportamentais com a terapia farmacológica em crianças com síndrome de Tourette, concluiu que apesar de a psicoeducação (ou as terapias comportamentais) sejam denotadas como a primeira linha de tratamento, a maioria dos pacientes do estudo necessitou de terapia farmacológica.

Além disso, trouxe também a forte denotação de que são necessárias diretrizes clínicas para o manejo desses pacientes pediátricos, e que essas levem em conta a transição dos infantes para a vida adulta, visto que ela demonstrou diferenças até mesmo na apresentação dos sintomas na primeira consulta de acordo com o sexo do indivíduo (URRUTIA S e HERNANDEZ CH, 2021).

Associando-se aos tratamentos psicológicos, foi desenvolvido recentemente uma terapêutica para a síndrome de Tourette, a terapia com treinamento de reversão habitual, que recebeu o posto de uma das principais terapias para a patologia estudada, e mostrou poder obter maiores reduções na gravidade dos tiques do que o treinamento de reversão dos hábitos (LI Y, et al., 2022). Além disso, foi estudado o custo-benefício da terapia de exposição e prevenção da resposta através da internet, onde esse analisou a eficácias dessas psicoterapias e constatou que as duas trouxeram bons resultados, com melhoras na gravidade dos tiques em até 3 meses, e estão associadas a evoluções clínicas significativas, mas a terapia de exposição e

prevenção de resposta realizada fisicamente trouxe melhores respostas com pouco custo acrescentado (ANDRÉN P, et al., 2022).

A Síndrome de Tourette não tem cura, apesar disso o tratamento farmacológico é instituído visando a melhoria de seus sintomas, dentro disso, cotidianamente diversas drogas são testadas em estudos controlados buscando mostrar a eficácia de medicamentos como a primavanserina que levou a melhora de sintomas motores e não motores na ST e se mostrou segura (BILLNITZER A, et al. 2021), como também a tiaprida que diminuiu de forma significativa os danos causados pelos tiques característicos da síndrome em 83,3% dos pacientes (FEKETE S, et al. 2021). Em um estudo randomizado Gilbert DL, et al. (2023), defendeu o ecopipam para uso do tratamento da ST em crianças e adolescentes, comprovando redução dos tiques em relação ao placebo, e mostrando a ausência de efeitos colaterais comuns nos demais antipsicóticos.

Diversos estudos também abordam a relação do tempo de ação da droga, como o Yi-Gan-San que demonstrou reduzir a intensidade dos tiques, porém em um curto período de tempo (HUANG C, et al., 2022), Já o estudo de Tao D, et al. (2019) indica o período de ação mais rápido do valproato de sódio do que os pacientes tratados com aripiprazol oral no controle dos tiques, e da quantidade de doses administradas nos pacientes dependendo do medicamento utilizado. Segundo Muller-Vahl KR et al., (2022), um ensaio exploratório, utilizou de apenas uma dose de Lu AG06466 para visualizar efeitos positivos significativos nos principais sintomas de ST. Ao também utilizar de apenas uma dose de D-ciclocerina (DCS) nos tiques em conjunto com a terapia comportamental foi observada redução de gravidade em comparação com o placebo (MCGUIRE JF, et al., 2020).

Em 2021, Gonberg V, et al. analisou o uso de Δ^9 – tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) no tratamento de ST, no qual houve uma redução de movimentos ambulatoriais, sendo eficaz nos tiques periféricos, mas não nos centrais e também utilizou o canabidiol (CBD), que implicou na piora clínica na população de pacientes com ST. Ademais, um estudo que pretendeu analisar a farmacoterapia utilizada para tratar tiques em pacientes adultos com síndrome de Tourette constatou que o manejo utilizado em uma clínica especializada no distúrbio representa as recomendações das diretrizes (BADENOCH J e CAVANNA AE, 2020).

Na revisão das evidências para o tratamento da síndrome de Tourette (ST) com estimulação cerebral, destacam-se diferentes abordagens. O ensaio clínico de Kahl CK, et al. (2021) sugere que a estimulação magnética transcraniana repetitiva bilateral neuro-navegada, aplicada na região da área motora suplementar, é passível de uso em crianças com ST e reduz a gravidade dos tiques. Outra pesquisa apresentou evidências de que a estimulação transcraniana de corrente contínua fornecida por um eletrodo localizado acima da área motora suplementar, em pacientes que possuem entre 16 e 33 anos, pode ajudar na redução dos tiques e trouxe uma base para a testes em maiores escalas utilizando esse tratamento, porém as evidências são provisórias (DYKE K, et al., 2019).

Enquanto isso, um estudo de maior impacto buscou criar um atlas de estimulação probabilística, buscando comprovar que a estimulação cerebral profunda pode ser eficaz para tratar tiques e comorbidades em casos graves, refratários ao tratamento e selecionados de ST. Assim, ele analisou como a essa terapia foi utilizada na Síndrome de Tourette e se existem localizações que são eficazes para o tratamento de tiques. Os resultados foram positivos, mostrando melhoras nos tiques e transtorno objetivo compulsivo (JOHNSON KA, et al., 2019).

Ademais, Molina R, et al. (2018), em um relato de caso, destacou a promissora utilização da estimulação cerebral profunda, especialmente com dispositivos de neuro-estimulação de próxima geração, que podem descrever quando a estimulação tem de ser fornecida, pois a geração atual fornece estimulação elétrica contínua e não se adapta aos sintomas do paciente, além de esgotar a bateria rapidamente, o que demanda procedimentos (cirurgias) incessantes para a substituição da bateria. Esse estudo acredita trazer a primeira ideia de estimulação responsiva em um paciente portador da ST.

Todavia, contradizendo o autor anterior, e abrangendo em sua pesquisa o panorama social do tratamento, Baldermann JC, et al. (2021) decidiu analisar o curso da gravidade dos tiques e qualidade de vida durante a estimulação cerebral profunda talâmica. O estudo destaca resultados que evidenciam que estimulação

talâmica, especialmente com estimulação ativa, está associada a melhoria da gravidade dos tiques e da qualidade de vida geral. Acrescenta também que as futuras pesquisas podem focar na melhoria e refino dos protocolos da estimulação ativa.

O estudo de Johnson KA, et al. (2021) enfoca a identificação de fibras associadas à melhoria no globo pálido interno, propondo o uso de modelos computacionais para aprimorar a segmentação pré-operatória e escolha de parâmetros de estimulação, pois as diferenças na ativação das vias provavelmente é um fator que contribui para os resultados variáveis que a estimulação cerebral profunda apresenta no tratamento da ST.

Por sua vez, Jo HJ, et al. (2018) objetivou entender melhor o funcionamento da estimulação profunda do tálamo, uma alternativa promissora, mas com poucos estudos que buscaram entender seu mecanismo de ação. Foi notado que essa estimulação, especialmente com alta frequência, impacta redes frontostriatal, límbica e motora, resultando na diminuição dos tiques motores ao fazer supressão nas redes motoras e da ínsula, e nos tiques verbais ao suprimir as redes frontal e parietal. Ademais, Behler N, et al. (2018), ao aplicar a estimulação transcraniana catódica por corrente contínua em um regime de estimulação pré-estabelecido, obteve melhora na gravidade dos tiques em apenas 34,5%, os outros aumentaram a gravidade. Com isso, foi mostrado que a previsão dos efeitos da estimulação em uma área alvo é imprecisa. E Ramirez MD, et al. (2018), em uma coorte multinacional, observa melhorias sintomáticas com a estimulação cerebral profunda, mas ressalta eventos adversos importantes.

Foi visto que a gravidade dos tiques melhorou após 1 ano, e que o alvo mais comum da implantação foi a região centro-mediana do tálamo. Ainda, os principais efeitos adversos foram a disartria (6,3%) e parestesia (8,2%), com hemorragias (1,3%) dos pacientes e infecção (3,2%). Já Martinho D, et al. (2021) recomenda que os futuros avanços busquem definir os critérios para seleção de pacientes que passarão pela cirurgia de estimulação cerebral profunda, por exemplo, o fracasso de estratégias específicas e não invasivas para o tratamento dos tiques.

A comparação dessas abordagens evidencia a necessidade desconsiderar fatores como a localização da estimulação, frequência e modalidade, assim como os potenciais eventos adversos, ao personalizar o tratamento para pacientes com ST. Dentre tantas opções de tratamento para diminuição dos sintomas da ST, percebe-se também terapias alternativas que fogem de um grupo específico por ser algo inovador ou pouco investigado.

Desse modo, Li Y, et al. (2020) desenvolveu uma análise sobre a termocoagulação por radiofrequência estereotáxica aplicada nos membros anteriores das cápsulas internas dos pacientes, no qual, todos os participantes do estudo iniciaram um tratamento farmacológico por 2 anos com antipsicóticos, e apesar de terem passado por três rodadas do tratamento, os sintomas persistentes de tiques só foram controlados com a termocoagulação por radiofrequência, mostrando-se eficaz no tratamento de tiques intratáveis e sem risco de complicações graves, no qual reduziu os níveis séricos de dopamina dos participantes do estudo e levou, concomitantemente, o aumento da serotonina, que estão associadas a fisiopatologia desse distúrbio, já que a dopamina regula as funções límbicas e motoras do cérebro e a serotonina está envolvida na regulação da emoção e comportamento, ou seja, implica na inibição da agressão.

Mesmo após o período de 6 meses e 12 meses após o procedimento de radiofrequência os escores da Escala Global de Gravidade de Tiques de Yale (YGTSS) permaneceram significativamente melhorados ($p < 0,01$), quando comparados com antes do procedimento. As limitações presentes no estudo não descredibiliza a eficácia do tratamento, mas sim o oposto, abre espaço para o aprofundamento nos estudos futuros.

Observa-se a fitoterapia como auxiliar para suavizar os incômodos gerados pelos tiques, no estudo de Chen J, et al. (2019) foi utilizado uma formulação de ervas chinesas (XEASD) que se mostrou eficaz na redução da gravidade do quadro clínico da ST em crianças, dispondo de uma neurotoxina para mimetizar a ST em camundongos, utilizando das ervas para o tratamento, em que foi evidenciado a melhora dos sintomas comportamentais, diminuindo a estereotipia e a atividade motora nos camundongos. Como também melhoraram o status antioxidante mitocondrial cerebral, visto que o estresse oxidativo vem sendo associado à patogênese da ST. Tais resultados fornecem uma base farmacológica de estudo excelente, que vale a pena

ser explorada. Outrossim, a decoção de Jian-Pi-Zhi-Dong demonstrou alívio na disfunção comportamental de ratos com ST, por meio da regulação do metabolismo de glutamato e seus transportadores, assim exercendo um efeito anti tiques. Se igualando a resposta apresentada no mesmo grupo de ratos quando foi utilizada a tiaprida, que é recomendada como tratamento de primeira linha para ST na China, por ser um antagonista seletivo da dopamina (YU W, et al. 2018).

Além disso, uma análise da decoção de Qiangzhi (QD), formada também por ervas conhecidas na China, possui o potencial de aliviar os sintomas da ST, fornecendo informações sobre possíveis vias moleculares envolvidas na síndrome, tendo as vias de sinalização PI3K-Akt, estrogênio e fator de necrose tumoral (TNF) envolvidas no sucesso terapêutico da QD (DONG C, et al. 2020).

Paralelamente, medidas de modificações de estilo de vida também foram analisados, como a dieta sem glúten, que se apresentou como uma intervenção terapêutica promissora, visto que a permeabilidade da barreira hematoencefálica por peptídeos do glúten atingem áreas do cérebro, provocando processos inflamatórios em várias partes, podendo explicar o aparecimento de tais sintomas, exigindo mais pesquisas, já que o estudo piloto apresentado por Rodrigo L, et al. (2018), os tiques reapareceram ou pioraram em todos os participantes devido a erros na dieta, tanto em crianças como em adultos, ou seja, para haver uma melhora perceptível da qualidade de vida por conta dos sintomas da ST, é necessário uma adesão estrita e prolongada.

Outro tratamento alternativo foi investigado por Kwon OS, et al. (2018), em que apresenta a descoberta inédita da utilidade do tratamento ortopédico no controle dos tiques crônicos, por meio da técnica funcional cerebrosplinal (FCST), um aplicativo ortopédico baseado na medicina tradicional coreana e na cinesiologia aplicada, tanto a curto prazo, como a longo prazo, fazendo correções ortopédicas que são relacionadas a teoria de que a FCST pode reduzir a atividade das trilhas neuronais. Em conjunto com acupuntura e fitoterapia, que funcionaram como tratamento adjuvante no estudo de caso, aumentando assim as alternativas e possibilidades de bem-estar para os afetados pela Síndrome de Tourette.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Tourette é um distúrbio neuropsiquiátrico mundial caracterizado por múltiplos tiques motores e/ou vocais, frequentemente associados a outras comorbidades psiquiátricas. O tratamento da ST deve ser individualizado, incluindo a terapia psicológica comportamental, eficaz para o reconhecimento, controle e condução das condições que a síndrome acarreta, e as terapias farmacológicas, utilizadas para o controle da frequência e intensidade dos tiques, como a primavanserina, a tiaprida, o ecopipam, o valproato de sódio, o aripiprazol, o Yi-Gan-San, o Lu AG06466, a D-cicloclerina, o Δ^9 – tetrahydrocannabinol e canabiol, com foco nos antipsicóticos de segunda geração e agonistas α -2. Ademais, a estimulação cerebral elétrica demonstra resultados promissores na redução da gravidade dos tiques. Diante disso, é imprescindível que novos estudos científicos sejam produzidos para reunir os conhecimentos acerca do assunto, detalhar as singularidades e eficácia de cada terapia e aprimorar o manejo terapêutico e qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014; 948.
2. ANDRÉN P, et al. Therapist-Supported Internet-Delivered Exposure and Response Prevention for Children and Adolescents with Tourette Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open, 2022; 5-8.
3. BADENOCH J e CAVANNA AE. Pharmacotherapy for tics in adult patients with Tourette syndrome and other tic disorders. Neurological Sciences, 2020; 41: 1923-1926.
4. BALDERMANN JC, et al. Thalamic deep brain stimulation for Tourette Syndrome: A naturalistic trial with brief randomized, double-blinded sham-controlled periods. Brain Stimulation, 2021; 14: 1059-1067.
5. BEHLER N, et al. Cathodal tDCS Over Motor Cortex Does Not Improve Tourette Syndrome: Lessons Learned from a Case Series. Front Behav Neurosci, 2018; 12: 194.

6. BILLNITZER A, et al. Pilot Study to Evaluate Pimavanserin for the Treatment of Motor and Behavioral Symptoms of Tourette Syndrome. *Movement Disorders Clinical Practice*, 2021; 8: 694-700.
7. BOTELHO LLR, et al. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 2011; 5(11): 121-136.
8. CHEN J, et al. A Chinese herbal formulation, Xiao-Er-An-Shen decoction, attenuates tourettesyndrome, possibly by reversing abnormal changes in neurotransmitter levels and enhancing antioxidant status in mouse brain. *Frontiers in pharmacology*, 2019; 10: 812.
9. DONG C, et al. Utilizing network pharmacology to explore the underlying mechanism of Qiangzhidecoction in treating Tourette's syndrome. *Annals of Palliative Medicine*, 2020; 9: 6.
10. DYKE K, et al. Effects of single-session cathodal transcranial direct current stimulation on tic symptoms in Tourette's syndrome. *Experimental brain research*, 2019; 237: 2853-2863.
11. ESSOE JKY, et al. Homework adherence predicts therapeutic improvement from behavior therapy in Tourette's disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 2021; 140: 103- 844.
12. FARHAT L, et al. Comparative efficacy, tolerability, and acceptability of pharmacological interventions for the treatment of children, adolescents, and young adults with Tourette's syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023; 7: 112-126.
13. FEKETE S, et al. Correction to: Estimation of a preliminary therapeutic reference range for children and adolescents with tic disorders treated with tiapride. *European journal of clinical pharmacology*, 2021; 77: 8.
14. GARCIA-ACERO M, ESPINOSA E. Familial Tourette Syndrome: Case Re- port And Review Of Literature. *Rev Ecuat Neurol*, 2018; 27(2): 87-91.
15. GILBERT DL, et al. Ecopipam for Tourette Syndrome: A Randomized Trial. *American Academy of Pediatrics*, 2023; 151(2): 2022059574.
16. GORBERG V, et al. Different responses of repetitive behaviours in juvenile and young adult mice to $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol may affect decision making for Tourette syndrome. *Br J Pharmacol*, 2021; 178: 614-625.
17. HUANG C, et al. Effects of Yi-Gan-san on the psychiatric behavior of children and adolescents with Tourette's Syndrome: A randomized, double-blind, controlled preliminary study. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022; 290: 115098.
18. JAFARI F, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Tourette Syndrome Prevalence; 1986 to 2022. *Pediatr Neurol*, 2022; 137: 6-16.
19. JO HJ, et al. Global network modulation during thalamic stimulation for Tourette syndrome. *NeuroImage: Clinical*, 2018; 18: 502-509.
20. JOHNSON KA, et al. Basal Ganglia Pathways Associated With Therapeutic Pallidal Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2021; 6: 961-972.
21. JOHNSON KA, et al. Image-based analysis and long-term clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome: a multisite study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2019; 90(10): 1078-1090.
22. KAHL CK, et al. Bilateral transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in children with Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2021; 66(7): 808-815.
23. KWON OS, et al. Effects of orthopedic treatment using temporomandibular joint balancing appliance (TBA) at improving the symptoms of tic/Tourette syndrome: case report. *Integr Med Res*, 2018; 7(4): 381-386.
24. LI Y, et al. Protocol of a randomized controlled trial to investigate the efficacy and neural correlates of mindfulness-based habit reversal training in children with Tourette syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 2022; 13.
25. LI Y, et al. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation application in the anterior limbs of patients' internal capsules in treating intractable tic disorders. *International Journal of Hyperthermia*, 2020; 37(1): 332-337.
26. LOUREIRO NIV, et al. Tourette: por dentro da síndrome. *Archives of Clinical Psychiatry*, 2005; 32(4): 218-230.

27. MARTINO D, et al. The 5 pillars in Tourette syndrome deep brain stimulation patient selection: present and future. *Neurology*, 2021; 96(14): 664-676.
28. MCGUIRE JF, et al. Effect of Behavior Therapy for Tourette's Disorder on Psychiatric Symptoms and Functioning in Adults. *Psychological Medicine*, 2020; 50: 2046-2056.
29. MCGUIRE JF, et al. Optimizing behavior therapy for youth with Tourette's disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2020; 45: 2114-2119.
30. MOLINA R, et al. Report of a patient undergoing chronic responsive deep brain stimulation for Tourette syndrome: proof of concept. *Journal of Neurosurgery*, 2018; 129: 308-314.
31. MULLER-VAHL KR, et al. Endocannabinoid modulation using monoacylglycerol lipase inhibition in Tourette syndrome: a phase 1 randomized, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*, 2022; 55(3): 148-156.
32. MULLER-VAHL KR, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2022; 31: 377-382.
33. PRINGSHEIM T, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*, 2019; 92: 896-906.
34. RAMIREZ MD, et al. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. *JAMA neurology*, 2018; 75(3): 353-359.
35. RIZZO R, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Behavioral, Educational, and Pharmacological Treatments in Youths with Chronic Tic Disorder or Tourette Syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 2018; 9: 100.
36. RODRIGO L, et al. Efficacy of a Gluten-Free Diet in the Gilles de la Tourette Syndrome: A Pilot Study. *Nutrients*, 2018; 10(5): 573.
37. TAO D, et al. Randomized controlled clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aripiprazole and sodium valproate in the treatment of Tourette syndrome. *Annals of General Psychiatry*, 2019; 18(1): 1-9.
38. TEIXEIRA L, et al. Síndrome de La Tourette: Revisão de Literatura. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia*, 2011; 15: 492-500.
39. URRUTIA S e HERNANDEZ CH. Descripción de una cohorte pediátrica com síndrome de Gilles de la Tourette. *Andes Pediatrica*, 2021; 92(6): 838.
40. YU W, et al. Jian-Pi-Zhi-Dong-Decoction regulates the expression of glutamate transporters to attenuate glutamate excitotoxicity and exerts anti-tics effects in Tourette syndrome model rats. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018; 14: 3381-3392.