

Tourette: por dentro da síndrome

Tourette: within the syndrome

NATÁLIA ISABEL V. LOUREIRO¹
CECÍLIA MATHEUS-GUIMARÃES¹
DILVANI OLIVEIRA SANTOS¹
ROBERTO G. FERREIRA FABRI²
CARLOS RANGEL RODRIGUES³
HELENA CARLA CASTRO¹

Resumo

A síndrome de Tourette (ST) é uma patologia de comprometimento psicossocial que acarreta alterações significativas na vida dos seus portadores e respectivos familiares. Este artigo aborda diversos aspectos relacionados a esta doença, incluindo etiologia, epidemiologia, aspectos neurobiológicos, quadro clínico, diagnóstico, patologias associadas e tratamento (clássico e alternativo). Neste trabalho, ainda comparamos a ST com outras doenças, envolvendo tiques e mencionamos as associações de apoio aos pacientes portadores de ST, que auxiliam no tratamento e na socialização do paciente afetado.

Palavras-chave: Síndrome de Tourette, tiques, AST, diagnóstico, patologia.

Abstract

Tourette syndrome is a disorder associated with a variety of psycho- and social problems, which affects not only the patients but also their family life. The aim of this work is to review aspects involving etiology, epidemiology, neurobiology, symptomatology, diagnosis, and treatment (classic and alternative). We also compare the Tourette syndrome with others diseases involving tics and cite the organizations that help the patients and contribute to their treatment and socialization.

Key-words: Tourette syndrome, tics, TSA, diagnosis, pathology.

Introdução

A síndrome de Tourette (ST) é uma patologia caracterizada pelo comprometimento psicológico e social dos acometidos, causando impacto na vida dos portadores e familiares (Hounie e Petribú, 1999). Ela é geralmente associada ainda a uma variedade de problemas comportamentais e emocionais (Singer e Minzer, 2003).

A primeira descrição de um paciente com tiques e comportamentos, que caracterizam a ST, ocorreu

em 1825, pelo médico francês Jean Marc Gaspard Itard, que diagnosticou a maldição dos tiques na Marquesa de Dampierre (Itard, 1825). Entretanto, somente em 1884, esta patologia recebeu o nome de síndrome de Gilles de la Tourette (ST), quando o aluno Gilles de la Tourette, no Hospital de la Salpêtrière, relatou a patologia como um distúrbio caracterizado por tiques múltiplos, incluindo o uso involuntário ou inapropriado de palavras obscenas (coprolalia) e a repetição involuntária de um som, palavra ou frase de outrem

Recebido: 15/02/2005 · Aceito: 20/05/2005

1 Laboratório de Bioquímica e Modelagem Molecular, LaBioMol do Departamento de Biologia Celular e Molecular, IB/CEG da Universidade Federal Fluminense.

2 Laboratório de Estudos Neuroanatômicos MMO/CCM da Universidade Federal Fluminense.

3 Laboratório de Modelagem Molecular e QSAR (ModMolQSAR) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Dra. Helena Carla Castro. Rua Outeiro São João Batista. Universidade Federal Fluminense. Departamento de Biologia Celular e Molecular, IB/CEG, UFF – 24001-970 – Niterói – RJ. Tel: (21) 2629-2294; fax: (21) 2719-5934; e-mail: hcastrorangel@yahoo.com.br

(ecolalia), baseado nos relatos do próprio Itard (Gilles de la Tourette, 1885ab).

Nos últimos anos, a incidência de casos de ST vem crescendo em todo mundo, provavelmente, devido à maior disponibilidade de informações e conhecimento sobre esta doença pelas equipes de saúde que a diagnosticam (Hounie e Petribú, 1999).

O objetivo deste trabalho é abordar, de forma abrangente, diversos aspectos da ST, incluindo a sua definição, a etiologia, o quadro clínico, a epidemiologia, o diagnóstico e o tratamento, bem como, alguns de seus aspectos neurobiológicos e associações de apoio a portadores de ST.

Metodologia

Este trabalho foi realizado utilizando como palavras-chaves: Tourette, síndrome, sintomas, tics, Gilles, neurotransmissores, neuro*, revisão e suas respectivas traduções, para a busca de artigos científicos em *sites* especializados como o National Center of Biotechnology Information/National Library of Medicine/National Institute of Health (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), o Science Direct do Elsevier (<http://www.sciencedirect.com>), o Scientific Electronic Library Online (<http://www.scielo.org/index.php?lang=em>), o web of Science / Web of Knowledge (<http://www.webofscience.com/>). A pesquisa foi realizada de forma contínua por três meses e de forma descontínua por nove meses, durante a fase de produção do artigo. E as referências foram escolhidas com base na relevância e contribuição final, para que permitisse uma visão geral da patologia em questão.

Epidemiologia

A ST, até pouco tempo, era considerada uma condição rara de índices de baixíssima incidência na população mundial (0,5/1000, em 1984) (Bruun, 1984). Entretanto, tem-se observado, atualmente, através de estudos de prevalência, o aumento de sua incidência nos últimos anos (Robertson e Stern, 1998; Hounie e Petribú, 1999; Robertson, 2003; Eapen *et al.*, 2004).

Estudos atuais demonstram que a taxa de prevalência pode variar de 1% (Kadesjo e Gillberg, 2000) a 2,9% (Mason *et al.*, 1998) em alguns grupos. Contudo, este dado deve ser subestimado, uma vez que depende, em parte, dos critérios e métodos utilizados e do tipo de estudo epidemiológico realizado (Robertson, 1989). Dados estatísticos internacionais mostram que esta síndrome é encontrada em vários países, independentemente de classe social ou de etnia, acometendo cerca de três a quatro vezes mais o sexo masculino, em relação ao sexo feminino (Robertson, 1989; Robertson, 1994; Arzimanoglou, 1998; Freeman *et al.*, 2000; Robertson, 2000; Scahill *et al.*, 2001).

Estudos mostram que a prevalência de ST é dez vezes maior em crianças e adolescentes (Burd *et al.*, 1986), sendo que, quando tiques são considerados isoladamente, a frequência aproximada varia de 1% a 13% nos meninos e 1% a 11% nas meninas (Leckman e Peterson, 1993). A razão para este aumento na detecção da incidência mundial da ST parece ser a melhoria na divulgação e no conhecimento das características clínicas da ST, entre os profissionais da área de saúde (Kushner, 1995; Hounie e Petribú, 1999).

Definição, quadro clínico e diagnóstico.

A ST é um distúrbio genético, de natureza neuropsiquiátrica, caracterizado por fenômenos compulsivos, que, muitas vezes, resultam em uma série repentina de múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais, durante pelo menos um ano, tendo início antes dos 18 anos de idade (American Psychiatry Association, 1994; World Health Organization, 2000; Peterson, 2001; Pauls, 2003). Estes tiques podem ser classificados como motores e vocais, subdividindo-se, ainda, em simples e complexos. Geralmente, pacientes com ST apresentam, inicialmente, tiques simples, evoluindo para os mais complexos; entretanto, o quadro clínico pode variar de paciente para paciente (Leckman *et al.*, 2001; Mercadante *et al.*, 2004).

Os tiques motores classificam-se de acordo com o grupamento muscular envolvido. Os tiques motores simples caracterizam-se por movimentos abruptos, repetidos e sem propósito, envolvendo contrações de grupos musculares funcionalmente relacionados (por exemplo, piscar os olhos e movimentos de torção de nariz e boca). Os tiques motores complexos são mais lentos, envolvem grupos musculares não relacionados funcionalmente e parecem propositais (The Tourette Syndrome Classification Study Group, 1993; Hounie e Petribú, 1999). Os tiques motores complexos incluem imitação de gestos realizados por outrem, sejam eles comuns (ecocinese) ou obscenos (ecopraxia) e a realização de gestos obscenos (copropraxia) (Braunwald *et al.*, 2002). São frequentemente observados compulsões e gestos balizados, simétricos ou mesmo movimentos violentos com arremesso de objetos.

Os tiques vocais simples incluem, comumente, coçar a garganta e fungar, enquanto que os tiques vocais complexos compreendem o uso involuntário ou inapropriado de palavras chulas ou obscenas (coprolalia), repetição de palavras ou frases (palilalia) e repetição involuntária das frases de outrem (ecolalia) (Arzimanoglou, 1998; Hounie e Petribú, 1999). Observa-se, também, o uso repetido de palavras aleatórias, caracterizadas por sonoridade complexa ou exótica, arbitrariamente colocadas entre ou no meio das frases. É importante ressaltar que a simples presença do tique não caracteriza a ST, uma vez que, estudos comprovaram que, 10% das crianças, presentes na população em geral, apresentam tiques em algum momento.

Todas as formas de tiques podem ser exacerbadas por estresse, sendo normalmente reduzidas durante o sono e em algumas atividades que exijam concentração (Arzimanoglou, 1998; Mercadante *et al.*, 2004). Estudos sobre tiques mostram que estes têm início em torno dos 5 aos 10 anos de idade (Arzimanoglou, 1998) e tornam-se mais pronunciados na faixa etária de 10 e 13 anos (Leckman *et al.*, 1998). Entretanto, cerca de 90% dos pacientes com ST apresentarão remissão e mais de 40% estarão livres dos tiques até o fim da adolescência (Arzimanoglou, 1998; Leckman *et al.*, 1998; Burd *et al.*, 2001).

Com base nesses dados, o diagnóstico da ST é realizado através da presença de sinais e sintomas característicos e pela história de surgimento desses sintomas. Não existe, atualmente, nenhum teste laboratorial específico que confirme o diagnóstico da ST. Contudo, exames complementares (EEG, tomografia ou análises sanguíneas) podem ser úteis no diagnóstico diferencial da ST, contribuindo para a exclusão de outros distúrbios que possuem sintomas semelhantes (Jankovic, 2001).

Devido ao fato de a ST não apresentar um sintoma único, mas um conjunto de sinais e sintomas, a dificuldade no diagnóstico é evidente, quando se compara esta patologia com outras relacionadas, como: doença de Wilson, doença de Huntington, coreia de Sydenham, doença de Hallervorden-Spatz e com alguns tiques simples e múltiplos (Tabela 1). Dependendo da equipe de saúde que atende o paciente afetado pela ST, o seu diagnóstico pode demorar muito, sendo os sintomas atribuídos comumente a algum transtorno psiquiátrico. Esses diagnósticos demorados e/ou errôneos podem submeter os pacientes a tratamentos desnecessários e dispendiosos, antes de se definir propriamente a patologia e o procedimento correto a ser realizado.

No entanto, algumas características peculiares e o quadro clínico do paciente auxiliam no diagnóstico conclusivo da ST, onde sintomas como: a presença de múltiplos tiques motores e vocais, com início antes dos 18 anos de idade, sem origem em nenhuma resposta fisiológica (por exemplo, uso de estimulantes), com ocorrências diárias, estendendo-se por mais de um ano e com comprometimento social, ocupacional e/ou emocional, tornam-se decisivos para a definição do quadro patológico (Braunwald *et al.*, 2002).

Etiologia, aspectos neurobiológicos e patologias associadas

Durante a última década, tem sido possível observar significativo progresso na investigação genética da etiologia da ST. Anormalidades cromossômicas em indivíduos e famílias portadoras da ST têm sido estudadas, no intuito de identificar genes como o gene A da monoamina-oxidase (MAOA) (Gade *et al.*, 1998; Díaz-Anzaldúa *et al.*, 2004a) e regiões cromossômicas

como a 18q22 (Cuker *et al.*, 2004), 17q25 (Paschou *et al.*, 2004) e 7q31 (Díaz-Anzaldúa *et al.*, 2004b), que parecem estar envolvidas nesta patologia (Brett *et al.*, 1996; Kroisel *et al.*, 2001; Petek *et al.*, 2001; Crawford *et al.*, 2003; State *et al.*, 2003; Merette *et al.*, 2000; Simonic *et al.*, 2001). Neste processo de identificação, evidências sugerem que a ST seja um distúrbio genético de caráter autossômico dominante, visto a frequência de casos de tiques e manifestações obsessivo-compulsivas entre familiares desses pacientes, observada em estudos multicêntricos (Pauls *et al.*, 1991; Eapen *et al.*, 1993; Freeman *et al.*, 2000; Robertson, 2000). Até o presente momento, não foi possível identificar um marcador genético de forma definitiva para a ST (Díaz-Anzaldúa *et al.*, 2004a).

Com isso, outros fatores também têm sido associados à patogênese da ST, tais como, o possível papel de infecções estreptocócicas na patogênese dos tiques (Cardona e Orefici, 2001; Hoekstra *et al.*, 2004). Em alguns casos, as reinfecções por *Streptococcus* estão diretamente associadas com a recorrência de sintomas neuropsiquiátricos (Swedo *et al.*, 1993 e 1998). A detecção de auto-anticorpos que reagem com o tecido cerebral em pacientes com tiques e/ou distúrbios obsessivo-compulsivos (Kiessling *et al.*, 1993) levou os pesquisadores do Instituto Nacional de Doenças Mentais (National Institute of Mental Health – NIMH) a formularem critérios clínicos para um subgrupo de crianças com distúrbios obsessivo-compulsivo ou ST, nas quais as exacerbações dos sintomas são bruscas, dramáticas e temporariamente relacionadas com infecções *Streptococcus* β -hemolítico do grupo A. Esse quadro clínico gerou a denominação distúrbios neuropsiquiátricos pediátricos auto-imune associados com infecções estreptocócicas (Swedo *et al.*, 1997 e 1998). Anticorpos dirigidos contra a glicoproteína de oligodendrócito da mielina (MOG) também têm sido implicados como possível fator auto-imune na patogênese da ST (Huang *et al.*, 2004). Existem ainda possíveis indicações do envolvimento de infecções não-estreptocócicas na etiologia da ST, como a relação temporal entre infecções respiratórias virais e exacerbação de tiques (Hoekstra *et al.*, 2004) e o aumento de receptores para o fragmento Fc da imunoglobulina IgM, em linfócitos B, em pacientes portadores de tiques (Hoekstra *et al.*, 2001). Entretanto estudos ainda estão sendo realizados para determinar a relação direta entre estes quadros infecciosos e a ST.

Eventos pré ou pós-parto, onde a gravidade dos estressores durante a gestação tem sido analisada como fatores que poderiam contribuir para o desenvolvimento de distúrbios de tiques e para a patogênese da ST (Hyde *et al.*, 1992; Leckman *et al.*, 1990; Robertson, 2000; Leckman e Herman, 2002). A análise de segregação de famílias indica que a ST é herdada de acordo com o padrão autossômico dominante com penetrância variável, dependendo do sexo (Eapen *et al.*, 1993). Com

Tabela 1. Comparação entre a síndrome de Tourette e outras patologias correlatas*.

Patologia	Definição	Quadro clínico	Diagnóstico diferencial	Tratamento
Síndrome de Tourette	Distúrbio genético de natureza neuropsiquiátrica, caracterizada por tiques e por várias manifestações comportamentais.	Presença de uma série repentina de múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais durante pelo menos um ano, tendo início antes dos 18 anos que podem incluir distúrbio obsessivo-compulsivo e problemas relacionados com a atenção e a aprendizagem.	Sinais e sintomas característicos e histórico do surgimento desses sintomas e exames complementares (EEG, tomografia ou análises sanguíneas).	A tranquilização e a terapia comportamental em casos leves. O uso de fármacos, como os antagonistas dos receptores de dopamina, como o haloperidol, para diminuição dos tiques que provocam desconforto físico ou embaraço social.
Tiques	Um movimento ou vocalização súbita, rápida, recorrente, não rítmica e estereotipada.	Movimentos involuntários, abruptos, súbitos, isolados e breves (tiques motores simples ou complexos); sons produzidos pelo nariz, pela boca ou pela garganta (tiques vocais/fônicos); ou sensações (tiques sensoriais).	Características peculiares como a supressibilidade dos tiques, seu aumento com a presença de estresse e excitação, diminuição com a distração e a concentração, sugestibilidade, aparecimento, desaparecimento ou persistência durante o sono.	Clonazepam, clonidina, haloperidol, flufenazina ou pimozida.
Doença de Wilson	Distúrbio hereditário do metabolismo do cobre em indivíduos com dois genes mutantes <i>ATP7B</i> .	Discinesia e tiques, comprometimento hepático e renal, anéis de Kayser-Fleischer nas córneas, níveis séricos de cobre e de ceruloplasmina reduzidos, com aumento da excreção urinária de cobre em 24 horas. Acúmulo tóxico do metal no fígado, cérebro e outros órgãos, manifestações clínicas, geralmente na metade da adolescência.	Pacientes com menos de 40 anos com: um distúrbio inexplicado do sistema nervoso central, sintomas de hepatite, hepatite crônica ativa, elevações inexplicadas de aminotransferases séricas, anemia hemolítica na presença de hepatite ou cirrose inexplicada e em pacientes com parentes com doença de Wilson. Confirmação por dosagem no sangue de ceruloplasmina (< 20 mg/dL) e anéis de Kayser-Fleischer ou de ceruloplasmina (20 mg/dL) e cobre (> 250 µg) em uma amostra de biópsia hepática.	Remoção e desintoxicação dos depósitos de cobre com uso de penicilamina ou trientina.
Doença de Huntington	Distúrbio cerebral genético degenerativo autossômico dominante.	Coréia e distúrbio do comportamento, distúrbio do movimento levando à incapacitação, abalos e movimentos freqüentes, irregulares e bruscos de todos os membros ou do tronco, caretas, gemidos e articulação deficiente da fala, marcha desarticulada e incoordenada com característica dançante (coréica), depressão, apatia e irritabilidade, alterações cognitivas (perda da memória recente e alteração do julgamento). Ocorre entre os 40 e 50 anos de idade, com ampla faixa de variação na idade de início (infância até mais de 75 anos).	Combinação de Coréia, distúrbios emocionais, demência progressiva e história familiar sugestiva de herança autossômica dominante. Testes genéticos.	Tratamento com fenotiazina, haloperidol, benzodiazepínico ou olanzapina.

Continua...

...continuação.

Patologia	Definição	Quadro clínico	Diagnóstico diferencial	Tratamento
Coréia de Sydenham	Manifestação neurológica da febre reumática de base auto-imune, manifestando-se freqüentemente em consequência de infecção por estreptococos.	Febre reumática ou poliartrite, comprometimento cardíaco, movimentos involuntários, rápidos, irregulares e sem finalidade dos músculos dos membros, face e tronco; diminuição da força muscular, hipotonia muscular e instabilidade emocional. Ocorre na infância.	Diagnóstico por exclusão, baseado na presença de movimentos coréicos típicos.	Profilaxia secundária para a prevenção de episódio recorrentes de febre reumática. Repouso e proteção da cabeça e extremidades contra traumatismos quando ocorrer os movimentos involuntários intensos. Tratamento sintomático capaz de controlar os movimentos anormais. Clorpromacina, haloperidol ou carbamacepina.
Doença de Hallervorden-Spatz	Doença de herança autossômica recessiva.	Demência progressiva na infância ou idade adulta, bradicinesia, rigidez e espasticidade combinados de modo variável com distonia, coreoatetose, ataxia, convulsões, amiotrofia e retinite pigmentar, deterioração cognitiva progressiva.	O diagnóstico definitivo baseia-se em necropsia observando-se marcada hipo-intensidade do globo pálido e da substância negra, devido ao acúmulo de ferro nessas estruturas.	Terapia com baclofeno intratecal pode trazer benefício para alguns pacientes com distonia generalizada.

*A tabela foi construída com base em Jankovic (2002) e Braunwald et al. (2002).

isto, em virtude da elevada incidência de ST e tiques no sexo masculino, investiga-se a exposição do sistema nervoso central a altos níveis de testosterona e/ou outros hormônios gênero-específicos, como fatores importantes no desenvolvimento desta patologia (Leckman e Peterson, 1993, Eapen *et al.*, 1993).

O estudo de imagens neurológicas tem possibilitado melhor entendimento sobre a base neural da ST, bem como, de sua provável patogênese (Gerard e Peterson, 2003). Diversas evidências do envolvimento do circuito córtico-estriato-tálamo-cortical (CSTC) e seus sistemas de neurotransmissão, associados com as características clínicas e comorbidades presentes na ST, têm sido amplamente divulgadas na literatura (Lou *et al.*, 1989; Peterson, 2001; Singer e Wendlandt, 2001; Singer e Minzer, 2003). A supressão de tiques de pacientes submetidos a leucotomias e talamotomias, pela interrupção do circuito CSTC, apontam para o envolvimento direto deste na ST, sendo este fato observado através da visualização funcional da ressonância magnética, da análise das medidas de área do corpo caloso e pelo metabolismo da glicose e fluxo sanguíneo nas áreas corticais (Rauch *et al.*, 1995; Singer e Minzer, 2003). Apesar de questionável (Chemali *et al.*, 2003), a análise comparativa de imagens funcionais de ressonância magnética da atividade na região do córtex sensório-motor e na área motora suplementar, durante a realização de uma tarefa motora predeterminada, em

um grupo de pacientes com ST e um grupo controle, demonstraram ativação de regiões similares em ambos os grupos, mas com um número e dispersão das áreas de ativação da região do córtex sensório-motor apresentando-se visivelmente maiores em pacientes com ST (Figura 1) (Biswal *et al.*, 1998). Estes resultados sugerem que, em tais pacientes, exista uma ativação anormal no córtex sensório-motor e nas áreas motoras suplementares. A visualização funcional utilizando a ressonância magnética nuclear, na qual foram comparadas imagens adquiridas, tanto em períodos de supressão voluntária de tiques, quanto durante a expressão espontânea, mostrou o efeito da supressão dos tiques na mudança de sinais nas regiões cortical e subcortical do cérebro. Isso indica que a supressão voluntária de tiques envolve a ativação do córtex pré-frontal e do núcleo caudado, desativação bilateral do putâmen e do globo pálido (Peterson *et al.*, 1998). As mudanças de atividade cortical e subcortical observadas nesse estudo sugerem, ainda, que a patogênese dos tiques envolve atividade neuronal dentro de circuitos neuronais subcorticais, reforçando, assim, a provável importância do circuito CSTC na fisiologia dos tiques e de seu controle voluntário (Peterson *et al.*, 1998). Os resultados envolvendo imagens de ressonância magnética, obtidas durante a expressão de tiques fônicos, também sugerem que o circuito CSTC contribui, dentre outras coisas, para a inibição comportamental do indivíduo, pela modulação

de atividade com o gânglio de base e o tálamo (Singer, 1997; Peterson *et al.*, 1999; Gates *et al.*, 2004). Isso poderia justificar a ocorrência de tiques em pacientes com ST, nos quais a atividade inibitória das projeções GABAérgicas do estriato para o globo pálido estivesse comprometida. No caso do corpo estriato não inibir a ação dos neurônios glutaminérgicos encontrados no tálamo, projeções excitatórias seriam então enviadas do tálamo para o córtex. Pacientes com ST são considerados incapazes de inibir o estímulo secundário ao fenômeno sensorio-premonitório, que resulta na ativação do circuito motor e no desenvolvimento dos comportamentos motores e fônicos (Peterson *et al.*, 1999). Anormalidades nos volumes dos gânglios de base no corpo caloso também foram observadas em portadores com ST (Peterson *et al.*, 1993; Singer *et al.*, 1993). A participação de uma alça associativa, contendo dois subcircuitos originários no córtex pré-central, pré-motor, parietal posterior e órbita-frontal lateral, com projeções para a cabeça do núcleo caudado, globo pálido medial e núcleos talâmicos anteriores e dorso medial, tem sido recentemente sugerida. O comprometimento desses circuitos estaria associado, dentre outros sintomas, à falha em responder às convenções sociais, com o uso de gestos e expressões inadequadas, fatos comumente presentes nos transtornos obsessivo-compulsivos (TOC) e na ST (Bar-Gad *et al.*, 2003; Groenewegen, 2003).

Estudos de tomografias de emissão têm revelado hipometabolismo e hipoperfusão em regiões do córtex frontal e temporal, no cíngulo, estriado e tálamo de pacientes com ST (George *et al.*, 1992). Estes estudos de análise do metabolismo de glicose e do fluxo sanguíneo na região córtico-estriatal têm identificado anormalidades, principalmente envolvendo o gânglio de base e áreas corticais destes indivíduos. A observação de tomografia por emissão de pósitrons (PET) depois da injeção de [¹⁸F]2-fluoro-2-desoxiglicose revelaram aumento bilateral simétrico ou diminuição da utilização da glicose dentro do gânglio de base e redução de atividade nos córtex frontal, cíngulo e insular (Baxter *et al.*, 1990; Stoetter *et al.*, 1992; Braun *et al.*, 1995). Conjuntamente, estudos de fluxo sanguíneo cerebral, por tomografia de emissão de fóton (SPECT), têm identificado hipoperfusão do gânglio de base (Hall *et al.*, 1991), sendo observada a redução do fluxo sanguíneo na região lenticular esquerda (Riddle *et al.*, 1992; Moriarty *et al.*, 1995). Estudos polissonográficos em pacientes com ST têm demonstrado, ainda, que estes apresentam distúrbios relacionados ao sono, apesar da tomografia cerebral computadorizada (TCC) geralmente apresentar-se sem anormalidades (Glaze *et al.*, 1983; Robertson, 1989, Cohrs *et al.*, 2001).

Do ponto de vista neuroquímico, diversas hipóteses sugerem o envolvimento do sistema dopaminérgico na patogênese da ST, visto que os neurolépticos, antagonistas da dopamina, são considerados efetivos no tratamento desta doença, por promover grande

redução dos tiques (Singer *et al.*, 1982; Golden, 1988; Shapiro *et al.*, 1989; Singer, 1997). Por outro lado, os estimulantes como o metilfenidato, a cocaína, a pémolina e a L-dopa causam exacerbação dos tiques (Arzimanoglou, 1998). Com base nestes dados, a literatura sugere alguns mecanismos pelos quais o sistema dopaminérgico poderia estar envolvido, tais como, anormalidades na liberação de dopamina (Singer *et al.*, 2002), hiperinervação dopaminérgica (Malison *et al.*, 1995; Muller-Vahl *et al.*, 2000) e a presença de receptores dopaminérgicos supersensíveis (Grice *et al.*, 1996; Cruz *et al.*, 1997; Díaz-Anzaldúa *et al.*, 2004a) (Figura 1).

Anormalidades no reflexo de piscar os olhos presentes em pacientes com ST podem sugerir também aumento na atividade central dopaminérgica (Smith e Lees, 1989; Tulen *et al.*, 1999; Raffaele *et al.*, 2004). Além disso, um estudo recente, envolvendo análises *pos-mortem* de tecidos do córtex frontal e estriado, mostrou densidade elevada do receptor dopaminérgico D2 na região pré-frontal de pacientes com ST, o que reforça a importância do sistema dopaminérgico na patogênese da ST (Minzer *et al.*, 2004).

O papel de outros neurotransmissores, tais como, acetilcolina, Gaba, sistema opióide endógeno, serotonina e norepinefrina (Brett *et al.*, 1995; Comings, 1995; Comings *et al.*, 1999; Hebebrand *et al.*, 1997; Robertson, 2000; Eapen *et al.*, 2001; Pauls, 2001; Eapen *et al.*, 2004) vem sendo estudado, já que não se pode descartar o envolvimento de outros neurotransmissores dentro do circuito CSTC (Pauls, 2001). Devido ao fato de não se ter determinado, ainda, todos os fatores envolvidos no quadro neurológico anormal da ST, não se pode excluir a possibilidade da mesma ser uma síndrome multicausal.

Dentre as patologias associadas à ST, o transtorno de déficit de atenção, acompanhado da hiperatividade e de sintomas obsessivo-compulsivos, são descritos na maioria dos estudos relatados na literatura (21% a 90% e 50%, respectivamente) (Robertson e Yakely, 1996; Mercadante *et al.*, 2004). Muitas das crianças afetadas pela ST e portadoras do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade podem apresentar também deficiências de aprendizagem (Arzimanoglou, 1998).

Tratamento

Uma vez diagnosticada a ST em um indivíduo, aspectos diretamente relacionados aos sintomas, como a localização, frequência, intensidade, complexidade e interferência na vida diária dos pacientes, devem ser cuidadosamente avaliados antes de se iniciar qualquer conduta terapêutica. O diagnóstico e tratamento precoces são essenciais, a fim de reduzir ou evitar possíveis conseqüências psicológicas para o paciente. A escolha do tipo de tratamento deve ser apropriada para cada portador

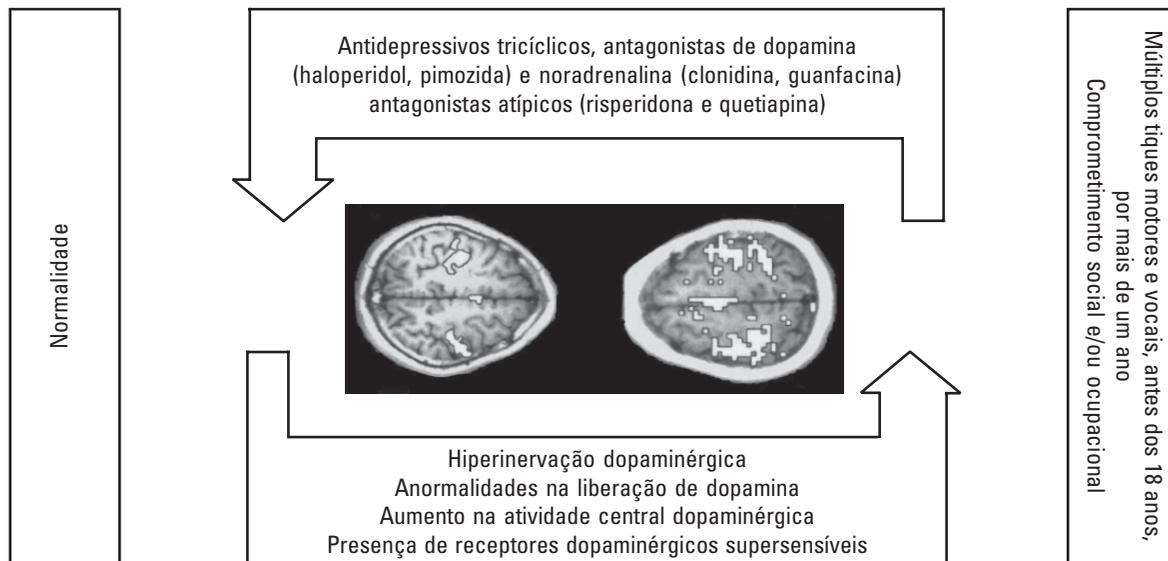


Figura 1. Comparação dos resultados da ressonância magnética funcional de uma pessoa normal (à esquerda) e um paciente com ST (à direita), mostrando os mecanismos propostos que levam uma pessoa normal a apresentar a síndrome de Tourette (abaixo da imagem e à direita), e os medicamentos utilizados atualmente para trazê-la à normalidade funcional (acima da imagem e à esquerda) (adaptado, com permissão de Dr. Victor M. Haughton), Biswal *et al.* (1998).

da ST, podendo incluir abordagens farmacológica e psicológica. Esta última, além do tratamento psicoterápico do paciente, orienta pais, familiares e pessoas próximas ao mesmo, sobre as características da doença e o modo de lidar com o indivíduo afetado (Hounie e Petribú, 1999; Mercadante *et al.*, 2004).

A natureza intencional dos tiques permite uma abordagem terapêutica comportamental com o objetivo de reduzir sua frequência através da interrupção da seqüência estímulo-resposta. A reversão de hábito tem-se mostrado eficaz para o tratamento dos tiques na ST (Wilhelm *et al.*, 2003; Verdellen *et al.*, 2004). Desse modo, um programa terapêutico multidisciplinar deve ser estabelecido, em colaboração com familiares e o paciente, visando o apoio psicológico e a reintegração social do mesmo (Arzimanoglu, 1998).

O uso de medicamentos ou outras técnicas podem trazer tanto benefícios quanto efeitos colaterais e, portanto, a abordagem farmacológica deve ser considerada somente quando os benefícios da intervenção forem superiores aos efeitos adversos. Além disso, fatores psicológicos e sociais podem influenciar na evolução da resposta terapêutica em pacientes com ST (Sandor, 2003).

Até o momento a ST não tem cura, sendo que o tratamento farmacológico é utilizado para o alívio e controle dos sintomas apresentados. O medicamento é administrado em pequenas doses, com aumentos

graduais até que se atinja o máximo de supressão dos sintomas com o mínimo de efeitos colaterais. A posologia dos medicamentos varia para cada paciente, necessitando ser avaliada atentamente pelo médico (Associação Brasileira de Síndrome de Tourette, Tiques e Transtorno Obsessivo-compulsivo, 2004).

No grupo dos medicamentos utilizados no tratamento dos portadores de transtornos de tiques, encontram-se os antidepressivos tricíclicos, usados também no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade associados, onde é contra-indicado o uso de psicoestimulantes (Spencer *et al.*, 1994). Estudos mostram que os antagonistas dos receptores dopaminérgicos reduzem a frequência e a severidade dos tiques em cerca de 70% dos casos (Shapiro e Shapiro, 1998). Essas observações sugerem que o bloqueio dos receptores dopaminérgicos tipo 2 é o ponto central para a eficácia do tratamento (Scahill *et al.*, 2000; Sandor, 2003) e por isso, os antagonistas dos receptores de dopamina são largamente utilizados (Hounie e Petribú, 1999).

O haloperidol, um neuroléptico com ação antagonista sobre os receptores dopaminérgicos, iniciou a era do tratamento farmacológico da ST, há cerca de 40 anos (Caprini, 1961; Seignot, 1961; Sandor, 2003). Este medicamento é utilizado inicialmente em pequenas doses (0,25 a 0,5 mg ao dia) com aumentos de 0,5 mg por semana até o máximo de 2 a 3 mg ao

dia. A dose deve ser individualizada para cada paciente, havendo relatos entre 0,5 a 40 mg ao dia. Para o controle dos tiques, este medicamento é requerido em baixas doses na maioria dos pacientes com ST, como indicado por um recente estudo, no qual uma dose equivalente à cerca de 2 mg de haloperidol, por dia, atingia a saturação de cerca de 80% dos receptores dopaminérgicos tipo 2. Este nível de efeito seria essencial para a eficácia do tratamento e a diminuição dos tiques (Fitzgerald *et al.*, 2000). O tratamento, entretanto, apresenta uma série de efeitos adversos, como sintomas extrapiramidais de características parkinsonianas, sedação, disforia, hiperfagia com ganho de peso e, o mais grave, discinesia tardia (Sallee *et al.*, 1997; Hounie e Petribú, 1999).

A pimozida tem sido proposta como alternativa ao haloperidol, devido à eficácia comparável e menor ocorrência de efeitos adversos extrapiramidais. Por outro lado, este medicamento possui efeitos de maior gravidade, envolvendo o sistema cardiovascular, incluindo ainda sedação e disfunção cognitiva (Ross e Moldofsky, 1978; Shapiro *et al.*, 1989). A pimozida vem sendo utilizada largamente para o tratamento de ST em doses que variam de 1 a 20 mg ao dia (Sallee *et al.*, 1997; Hounie e Petribú, 1999). Embora raro em baixas doses, o uso prolongado de pimozida pode causar o prolongamento da onda QT (Fulop *et al.*, 1987), e portanto, recomenda-se realizar o exame eletrocardiográfico (ECG), durante a terapia de manutenção (Scahill *et al.*, 2000).

Na prática clínica, existe uma forte tendência a substituir os chamados antagonistas típicos de receptores dopaminérgicos, tais como, haloperidol e pimozida, pelos antagonistas atípicos (risperidona, olanzapina e, em menor extensão, quetiapina) (Van der Linden *et al.*, 1994; Brunn e Budman, 1996; Sandor, 2003) ou por agonistas dos receptores alfa-2-adrenérgicos como a clonidina e a guanfacina (Gaffney *et al.*, 2002). Os antagonistas atípicos oferecem poucos efeitos adversos e vêm substituindo, gradualmente, o haloperidol e a pimozida, como suporte principal no tratamento dos tiques (Sandor, 2003).

Novas opções de tratamento parecem incluir a risperidona, um neuroléptico atípico com potentes propriedades antagonistas D2 e 5-HT₂. A propriedade antagonista 5-HT₂ parece conferir proteção contra efeitos colaterais extrapiramidais, talvez diminuindo a incidência de discinesia tardia (Scahill *et al.*, 2000). Os efeitos adversos do uso da risperidona são a sedação, aumento de apetite e elevação dos níveis de prolactina. Embora sintomas extrapiramidais sejam eventualmente observados, esses são muito menos frequentes do que com o uso de haloperidol ou pimozida. Disforia e depressão podem ocorrer em indivíduos predispostos durante o tratamento com risperidona (Margolese *et al.*, 2002). Alguns estudos indicam efeito terapêutico da quetiapina no tratamento

de tiques, sendo requerida em altas doses (200 a 500 mg ao dia), entretanto, pode provocar o aumento de peso corporal do paciente (Chanob *et al.*, 2001).

A olanzapina surge como uma droga eficaz no tratamento da ST. Estudos mais recentes mostram que 50% dos pacientes, em uso de olanzapina por oito semanas, apresentaram redução global dos tiques graves e 75% apresentaram melhora parcial do quadro, bem como, de sintomas agressivos presentes na síndrome, sem efeitos colaterais significativos, se comparados com os apresentados no uso dos neurolépticos típicos (Budman *et al.*, 2001; Stamenkovic *et al.*, 2000; Stephens *et al.*, 2004).

Moléculas que mimetizam agonistas alfa-adrenérgicos, como a clonidina e a guanfacina, também podem ser utilizadas no tratamento da ST, apresentando resultados positivos em estudos controle (Peterson *et al.*, 1999). A clonidina é uma droga não-neuroléptica que tem sido usada no tratamento da ST desde a década de 1970 (Cohen *et al.*, 1979). Ela age como um agonista pré-sináptico dos receptores alfa-2, diminuindo o sistema noradrenérgico e promovendo a redução e a frequência dos tiques (Scahill *et al.*, 2000; Tourette's Syndrome Study Group, 2002; Sandor, 2003). Por ser um agente anti-hipertensivo, sua administração deve ser acompanhada de monitoramento da pressão arterial. A suspensão abrupta do medicamento tem sido associada a efeito rebote, nos valores de pressão arterial (Leckman *et al.*, 1986). Um estudo comparativo entre o uso da clonidina e da risperidona em crianças e adolescentes, portadores da ST, mostrou equivalência terapêutica entre as duas substâncias reduzindo, respectivamente em 26% e 36% os tiques e em 33% e 66% os sintomas obsessivo-compulsivos (Gaffney *et al.*, 2002).

Outro agonista seletivo para o receptor alfa-2 é a guanfacina que tem sido sugerida como substituta à clonidina no tratamento da ST (Sandor, 2003; Mercadante *et al.*, 2004). Esta troca pode trazer benefícios, principalmente quando o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade fazem parte do quadro apresentado pelo paciente (Chappell *et al.*, 1995; Scahill *et al.*, 2001).

Outras drogas tais como a nicotina, tetrabenazina e benzodiazepina também são atualmente empregadas em tratamentos alternativos da ST, bem como, a injeção de toxina botulínica, que pode ser uma boa opção terapêutica para o tratamento de tiques motores e em alguns casos para tiques vocais (Sweet *et al.*, 1974; Jankovic e Orman, 1988; Marras *et al.*, 2001; Silver *et al.*, 2001; Mercadante *et al.*, 2004).

Finalmente, resultados positivos foram verificados com o uso da tiaprida, da sulpirida e da amisulprida (Fountoulakis *et al.*, 2004), com melhoras substanciais dos sintomas. A primeira mostrou-se eficaz no controle dos tiques em crianças, com a vantagem de não produzir efeitos discinéticos marcantes (Eggers *et al.*, 1988).

Apoio aos pacientes portadores de ST e a pesquisas na área

A Associação da Síndrome de Tourette é uma entidade norte-americana, fundada na década de 1970, que reúne pacientes com ST e seus familiares. Esta associação desenvolve materiais educacionais destinados a professores e se dedica ao desenvolvimento de pesquisas e divulgação científica sobre ST, financia pesquisas, promove congressos e reúne os maiores pesquisadores mundiais da área. Além disso, mobiliza milhões de dólares por ano para pesquisas e tratamento da ST (Wertheim, 1981; Tourette Syndrome Association, 2004).

Em 1996, foi criada no Brasil a Associação de Pacientes com Síndrome de Tourette, Tiques e Transtorno Obsessivo-compulsivo (ASTOC), que tem como objetivos divulgar e informar médicos e pacientes sobre a patologia, arrecadar doações para a formação de um fundo de pesquisa, que atenda às necessidades e interesses dos portadores da síndrome, incluindo a área de socialização dos pacientes, que é amplamente assistida pela associação.

A ASTOC, localizada em São Paulo, já tem núcleos em formação em outros estados do país (Associação Brasileira de Síndrome de Tourette, Tiques e Transtorno Obsessivo-compulsivo, 2004).

Conclusão

Um bom exemplo do quanto a ST atinge os seus portadores é o depoimento de um paciente por ela acometido: "...Ter a Tourette é uma loucura, é como estar bêbado o tempo todo. Estar sob o efeito do halo-

peridol é monótono, faz a gente ficar sóbrio e quadrado, e nenhum dos dois estados é realmente livre. Vocês, 'normais', que têm os transmissores certos nos lugares certos, nas horas certas, em seus cérebros, têm todos os sentimentos, todos os estilos disponíveis o tempo todo – seriedade, leviandade, o que for adequado. Nós que temos a Tourette, não, somos forçados à leviandade pela síndrome e forçados à seriedade quando tomamos o remédio. Vocês são livres, têm um equilíbrio natural: nós temos de nos contentar com um equilíbrio artificial..." O relato deste paciente, enquadrado no terceiro grupo da ST e atualmente assistido pelo neurologista Oliver Sacks, é um exemplo do quanto esta síndrome complexa compromete a vida de seu portador (Sacks, 1985). Este paciente tem sua vida controlada, não só pelo medicamento, mas também pela síndrome, cujo mecanismo e tratamento ainda não estão amplamente conhecidos. Ainda é necessária uma melhor compreensão dos aspectos biológicos, genéticos e comportamentais da ST, incluindo sua vasta divulgação na sociedade em geral, e não somente na comunidade médica, de forma a facilitar o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico de pacientes com ST (Pauls, 2003; Eapen *et al.*, 2004).

Agradecimentos

Agradecimentos ao Professor Roberto Paes de Carvalho, do Programa de Neuroimunologia da Universidade Federal Fluminense e aos professores Walter Pinheiro Machado e Ana Beatriz Monteiro do Laboratório de Neurofisiologia do Comportamento, pelo auxílio e sugestões; e aos órgãos CNPq, CAPES, FUJB, FAPERJ e UFF pelos apoios financeiros.

Referências bibliográficas

- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSM IV), American Psychiatry Association, Washington, DC, 1994.
- ARZIMANOGLU, A.A. - Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol* 245 (12):761-5, 1998.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SÍNDROME DE TOURETTE, TIQUES E TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO - O que é Síndrome de Tourette. Disponível na página http://www.astoc.org.br/o_que_e_ST.htm (acessado em 4/11/2004).
- BAR-GAD, I.; MORRIS, G.; BERGMAN, H. - Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Prog Neurobiol* 71(6):439-73, 2003.
- BAXTER, L.R. JR.; SCHWARTZ, J.M.; GUZE, B.H. et al. - PET imaging in obsessive compulsive disorder with and without depression. *J Clin Psychiatry* 51(1):61-9, 1990.
- BISWAL, B.; ULMER, J.L.; KRIPPENDORF, R.L. et al. - Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette's syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 19(8):1509-12, 1998.
- BRAUN, A.R.; RANDOLPH, C.; STOETTER, B. et al. - The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDGPET Study. II: Relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology* 13(2):151-68, 1995.
- BRAUNWALD, E.; FAUCI, A.S.; KASPER, D.L. et al. - Gilles de la Tourette's syndrome: an overview of clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 23(2):126-33, 1984.
- BRAUNWALD, E.; FAUCI, A.S.; KASPER, D.L. et al. - *Harrison Medicina Interna*, 15th edition. McGraw-Hill Interamericana do Brasil, Rio de Janeiro, 2002.

- BRETT, P.M.; CURTIS, D.; ROBERTSON, M.M.; DAHLITZ, M.; GURLING, H.M. - Linkage analysis and exclusion of regions of chromosomes 3 and 8 in Gilles de la Tourette syndrome following the identification of a balanced reciprocal translocation 46 XY, t(3:8)(p21.3 q24.1) in a case of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet* 6(3):99-105, 1996.
- BRETT, P.M.; CURTIS, D.; ROBERTSON, M.M.; GURLING, H.M. - The genetic susceptibility to Gilles de la Tourette syndrome in a large multiple affected British kindred: linkage analysis excludes a role for the genes coding for dopamine D1, D2, D3, D4, D5 receptors, dopamine beta hydroxylase, tyrosinase, and tyrosine hydroxylase. *Biol Psychiatry* 37(8):533-40, 1995.
- BRUNN, R.D.; BUDMAN, C.L. - Risperidone as a treatment for Tourette's Syndrome. *J Clin Psychiatry* 57(1):29-31, 1996.
- BRUNN, R.D. - Gilles de la Tourette's syndrome: an overview of clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 23(2):126-33, 1984.
- BUDMAN, C.L.; GAYER, A.; LESSER, M.; SHI, Q.; BRUNN, R.D. - An open-label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 62(4):290-4, 2001.
- BURD, L.; KERBESHIAN, J.; FISHER, W. et al. - Pseudoheparesis and Tourette syndrome. *J Child Neurol* 1(4):369-71, 1986.
- BURD, L.; KERBESHIAN, P.J.; BARTH, A. et al. - Long term follow-up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 16(6):431-7, 2001.
- CAPRINI, G.M.V. - Un grave sindroma ticcosa guarita con haloperidol. *Riv Sper Freniatr* 85:191, 1961.
- CARDONA, F.; OREFICI, G. - Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr* 138(1):71-5, 2001.
- CHANOB, T.; KUNTAWONGSE, N.; BOONYANARUTHEE, V. - Quetiapine for tic disorder: a case report. *J Med Assoc Thai* 84(11):1624-8, 2001.
- CHAPPELL, P.B.; RIDDLE, M.A.; SCAHILL, L. et al. - Guanfacine treatment of comorbid attentiondeficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(9):1140-6, 1995.
- CHEMALI, Z.; BROMFIELD, E.; CHEMALI, Z.; BROMFIELD, E. - Tourette's syndrome following temporal lobectomy for seizure control. *Epilepsy Behav* 4(5):564-6, 2003.
- COHEN, D.J.; YOUNG, J.G.; NATHANSON, J.A.; SHAYWITZ, B.A. - Clonidine in Tourette's syndrome. *Lancet* 2(8142):551-3, 1979.
- COHRS, S.; RASCH, T.; ALTMAYER, S. et al. - Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(2):192-7, 2001.
- COMINGS, D.E. - Tourette's syndrome, a behavioral spectrum disorder. *Adv Neurol* 65:293-303, 1995.
- COMINGS, D.E.; GONZALEZ, N.; WU, S. et al. - Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet* 88(4):358-68, 1999.
- CRAWFORD, F.C.; AIT-GHEZALA, G.; MORRIS, M. et al. - Translocation breakpoint in two unrelated Tourette syndrome cases, within a region previously linked to the disorder. *Hum Genet* 113(2):154-61, 2003.
- CRUZ, C.; CAMARENA, B.; KING, N.; PAEZ, F. et al. - Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett* 231(1):1-4, 1997.
- CUKER, A.; STATE, M.W.; KING, R.A.; DAVIS, N.; WARD, D.C. - Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22. *Am J Med Genet A* 130(1):37-9, 2004.
- CUKER, A.; STATE, M.W.; KING, R.A.; DAVIS, N.; WARD, D.C. - Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22. *Am J Med Genet A* 130(1):37-9, 2004.
- DÍAZ-ANZALDÚA, A.; JOOBER, R.; RIVIERE, J.B. et al. - Association between 7q31 markers and Tourette syndrome. *Am J Med Genet A* 127(1):17-20, 2004b.
- DÍAZ-ANZALDÚA, A.; JOOBER, R.; RIVIERE, J.B. et al. AND MONTREAL TOURETTE SYNDROME STUDY GROUP - Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry* 9(3):272-7, 2004a.
- EAPEN, V.; FOXHILEY, P.; BANERJEE, S.; ROBERTSON, M. - Clinical features and associated psychopathology in a Tourette syndrome cohort. *Acta Neurol Scand* 109(4):255-60, 2004.
- EAPEN, V.; LAKER, M.; ANFIELD, A. et al. - Prevalence tics and Tourette syndrome in an inpatient adult psychiatry setting. *J Psychiatry Neurosci* 26(5):417-20, 2001.
- EAPEN, V.; PAULS, D.L.; ROBERTSON, M.M. - Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome. United Kingdom cohort study. *Br J Psychiatry* 162:593-6, 1993.
- EGGERS, C.; ROTHENBERGER, A.; BERGHAUS, U. - Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237(4):223-9, 1988.
- FITZGERALD, P.B.; KAPUR, S.; REMINGTON, G. et al. - Predicting haloperidol occupancy of central dopamine D2 receptors from plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)* 149(1):1-5, 2000.
- FOUNTOLAKIS, K.N.; IACOVIDES, A.; ST KAPRINIS, G. - Successful treatment of Tourette's disorder with amisulpride. *Ann Pharmacother* 38(5):901, 2004.
- FREEMAN, R.D.; FAST, D.K.; BURD, I. et al. - An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 Individuals In 22 Countries. *Dev Med Child Neurol* 42(7):436-47, 2000.
- FULOP, G.; PHILIPS, R.A.; SHAPIRO, A.K. et al. - ECG changes during haloperidol and primozide treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 144(5):673-5, 1987.
- GADE, R.; MUHLEMAN, D.; BLAKE, H. et al. - Correlation of length of VNTR alleles at the X-linked MAOA gene and phenotypic effect in Tourette syndrome and drug abuse. *Mol Psychiatry* 3 (1): 50-60, 1998.

- GAFFNEY, G.R.; PERRY, P.J.; LUND, B.C. et al. - Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(3):330-6, 2002 .
- GATES, L.; CLARKE, J.R.; STOKES, A. et al. - Neuroanatomy of coprolalia in Tourette syndrome using functional magnetic resonance imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28(2): 397-400, 2004.
- GEORGE, M.S.; TRIMBLE, M.R.; COSTA, D.C. et al. - Elevated frontal cerebral blood flow in Gilles de la Tourette's syndrome: a 99 Tcm HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res* 45(3):143-51, 1992.
- GERARD, E.; PETERSON, B.S. - Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 55(1):13-22, 2003.
- GILLES DE LA TOURETTE, G.A.B. - Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholaic et coprolalic. (Jumping, Latah, Myriachit). *Arch Neurol* 9:19-42, 1885a.
- GILLES DE LA TOURETTE, G.A.B. - Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholaic et coprolalic. (Jumping, Latah, Myriachit). *Arch Neurol* 9:155-200, 1885b.
- GLAZE, D.G.; FROST, J.D. JR.; JANKOVIC, J. - Sleep in Gilles de la Tourette's syndrome: disorder of arousal. *Neurology* 33(5):586-92, 1983.
- GOLDEN, G.S. - The relationship between stimulant medication and tics. *Pediatr Ann* 17(6):405;6-8, 1988.
- GRICE, D.E.; LECKMAN, J.F.; PAULS, D.L. et al. - Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. *Am J Hum Genet* 59(3):644-52, 1996.
- GROENEWEGEN, H.J. - The basal ganglia and motor control. *Neural Plast* 10(1-2):107-20, 2003.
- HALL, M.C.D.; SHIELDS, J.; et al. - Brain perfusion patterns with ^{99m}TcHMPAO/SPECT in patients with Gilles de la Tourette syndrome—short report, In: *Nuclear Medicine: The State of the Art of Nuclear Medicine in Europe*. Schattauer, Stuttgart, pp. 243-5, 1991.
- HEBBRAND, J.; NOTHEN, M.M.; ZIEGLER, A. et al. - Nonreplication of linkage disequilibrium between the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 61(1):238-9, 1997.
- HOEKSTRA P.J.; BIJZET J.; LIMBURG P.C., et al. - Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients. *Am. J. Psychiatry* 158:605-10, 2001.
- HOEKSTRA, P.J.; ANDERSON, G.; LIMBURG, P.C. et al. - Neurobiology and neuroimmunology of Tourette's syndrome: an update. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci* 61:886-98, 2004.
- HOUNIE, A.; PETRIBÚ, K. - Síndrome de Tourette – revisão bibliográfica e relato de casos. *Rev Bras Psiquiatr* 21(1):50-63, 1999.
- HUANG, Y.; LI, T.; WANG, Y.; ANSAR, J. et al. - Linkage disequilibrium analysis of polymorphisms in the gene for myelin oligodendrocyte glycoprotein in Tourette's syndrome patients from a Chinese sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 124(1):76-80, 2004.
- HYDE T.M.; AARONSON B.A.; RANDOLPH C. et al. - Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 42:652-8, 1992.
- ITARD, J.M.G. - Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appeils de la locomotion de la prehension et de la voix. *Arch Gen Med* 8:385-407, 1825.
- JANKOVIC, J. - Differential diagnosis and etiology of tics. Differential diagnosis and etiology of tics. *Adv Neurol* 85:15-29, 2001.
- JANKOVIC, J. - Distúrbios extrapiramidais. In: BENNETT, J.C. & PLUM, F. (Eds) *Cecil Tratado de Medicina Interna*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 2254-63, 2002.
- JANKOVIC, J.; ORMAN, J. - Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. *Neurology* 38(3):391-4, 1988.
- KADESJO, B.; GILLBERG, C. - Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(5):548-55, 2000.
- KIESSLING L.S.; MARCOTTE A.C.; CULPEPPER L. - Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics* 92:39-43, 1993.
- KROISEL, P.M.; PETEK, E.; EMBERGER, W. et al. - Candidate region for Gilles de la Tourette syndrome at 7q31. *Am J Med Genet* 101(3):259-61, 2001.
- KUSHNER, H.I. - Medical fictions: the case of the cursing marquise and the (re)construction of Gilles de la Tourtte's syndrome. *Bull Hist Med* 69(2):224-54, 1995.
- LECKMAN J.F.; DOLNANSKY E.S.; HARDIN M.T. et al. - Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 29:220-6, 1990.
- LECKMAN, J.F.; HERMAN, A.E. - Maternal behavior and developmental psychopathology. *Biol Psychiatry* 51(1):27-43, 2002.
- LECKMAN, J.F.; ORT, S.; CARUSO, K.A. et al. - Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine. *Arch Psychiatry* 43(12):1168-76, 1986.
- LECKMAN, J.F.; PETERSON, B.S. - The pathogenesis of Tourette's syndrome: epigenetic factors active in early CNS development. *Biol Psychiatry* 34(7):425-7, 1993.
- LECKMAN, J.F.; PETERSON, B.S.; KING, R.A. et al. - Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Adv Neurol* 85:1-14, 2001.
- LECKMAN, J.F.; ZHANG, H.; VITALE, A. et al. - Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics* 102(1):14-9, 1998.
- LOU, H.C.; HENRIKSEN, L.; BRUHN, P. et al. - Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 46(1):48-52, 1989.
- MALISON, R.T.; MCDUGGLE, C.J.; VAN DYCK, C.H. et al. - [123I]betaCIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 152(9):1359-61, 1995.
- MARGOLESE, H.C.; ANNABLE, L.; DION, Y. - Depression and dysphoria in adult and adolescent patients with Tourette's disorder treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 63(11):1040-4, 2002.

- MARRAS, C.; ANDREWS, D.; SIME, E.; LANG, A.E. - Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, doubleblind, controlled clinical trial. *Neurology* 56(5):605-10, 2001.
- MASON, A.; BANERJEE, S.P.; EAPEN, V.; ZEITLIN, H.; ROBERTSON, M.M. - The prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in a mainstream school population. A pilot stud. *Dev Med Child Neurol* 40(5):292-6, 1998.
- MERCADANTE, M.T.; ROSARIOCAMPOS, M.C.; QUARANTINI, L.C.; SATO, F.P. The neurobiological bases of obsessive compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 80 (2 Suppl):S35-44, 2004.
- MERETTE, C.; BRASSARD, A.; POTCIN, A. et al. - Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family. *Am J Hum Genet* 67(4):1008-13, 2000.
- MINZER, K.; LEE, O.; HONG, J.J.; SINGER, H.S. - Increased prefrontal D2 protein in Tourette syndrome: a postmortem analysis of frontal cortex and striatum. *J Neurol Sci* 219(12):55-61, 2004.
- MORIARTY, J.; COSTA, D.C.; SCHMITZ, B. et al. - Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry* 167(2):249-54, 1995.
- MULLER-VAHL, K.R.; BERDING, G.; BRUCKE, T. et al. - Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol* 247(7):514-20, 2000.
- PASCHOU, P.; FENG, Y.; PAKSTIS, A.J. et al. - Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet* 75(4):545-60, 2004.
- PAULS, D.L. - An update on the genetics of Gilles de la Tourette síndrome. *J Psychosom Res* 55(1):7-12, 2003.
- PAULS, D.L. - Tourette Syndrome Association International Consortium on Genetics. Update on the genetics of Tourette syndrome. *Adv Neurol* 85:281-93, 2001.
- PAULS, D.L.; RAYMOND, C.L.; STEVENSON, J.M.; LECKMAN, J.F. - A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 48(1):154-63, 1991.
- PETEK, E.; WINDPASSINGER, C.; VINCENT, J.B. et al. - Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 68(4):848-58, 2001.
- PETERSON, B.; RIDDLE, M.A.; COHEN, D.J. et al. - Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology* 43(5):941-9, 1993.
- PETERSON, B.S. - Neuroimaging studies of Tourette syndrome: a decade of progress. *Adv Neurol* 85:179-96, 2001.
- PETERSON, B.S.; LECKMAN, J.F.; ARNSTEN, A. et al. - Neuroanatomical circuitry. In: Leckman, J.F.C.D. (ed.) *Tourette's syndrome—tics, obsessions, compulsions; developmental psychopathology and clinical care*. Wiley, New York, pp. 230-59, 1999.
- PETERSON, B.S.; SKUDLARSKI, P.; ANDERSON, A.W. et al. - A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 55(4):326-33, 1998.
- RAFFAELE, R.; VECCHIO, I.; ALVANO, A.; PROTO, G.; NICOLETTI, G.; RAMPOLLO, L. - Blink reflex abnormalities in Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 115(2):320-4, 2004.
- RAUCH, S.L.; BAER, L.; COSGROVE, G.R.; JENIKE, M.A. - Neurosurgical treatment of Tourette's syndrome: a critical review. *Compr Psychiatry* 36(2):141-56, 1995.
- RIDDLE, M.A.; RASMUSSEN, A.M.; WOODS, S.W.; HOFFER, P.B. - SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 58:207-11, 1992.
- ROBERTSON, M.M. - Annotation: Gilles de la Tourette syndrome – an update. *J Child Psychol Psychiatry* 35(4):597-611, 1994.
- ROBERTSON, M.M. - Diagnosing Tourette syndrome: is it a common disorder? *J Psychosom Res* 55(1):3-6, 2003.
- ROBERTSON, M.M. - Gilles de la Tourette's Syndrome: the current status. *Br J Psychiatry* 154:147-69, 1989.
- ROBERTSON, M.M. - Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 123(3):425-62, 2000.
- ROBERTSON, M.M.; STERN, J.S. - Tic disorders: new development in Tourette syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 11(4):373-80, 1998.
- ROBERTSON, M.M.; YAKELY, J. - Gilles de la Tourette Syndrome and obsessive compulsive disorder, In: Fogel, B.S.; Schiffer, R.B.; Rao, S.M. (eds.) *Neuropsychiatry*. Williams and Wilkins, Maryland, pp. 827-70, 1996.
- ROSS, M.; MOLDOSKY, H. - A comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 135(5):585-7, 1978.
- SACKS, O. *O Homem que Confundiu sua Mulher com um Chapéu*. 2a. Edição. Imago Editora Ltda. Rio de Janeiro, 1985.
- SALLEE, F.R.; NESBIT, L.; JACKSON, C. et al. - Relative efficacy of Haloperidol and Pimozide in children and adolescents with Tourette's Disorder. *Am J Psychiatry* 154(8):1057-62, 1997.
- SANDOR, P. - Pharmacological management of tics in patients with TS. *J Psychosom Res* 55(1):41-8, 2003.
- SCAHILL, L.; KING, R.A.; LECKMAN, J.F.; HARRIS, N. - Contemporary approaches to the treatment of tics in Tourette syndrome. *Rev Bras Psiquiatr* 22(4):189-93, 2000.
- SCAHILL, L.; TANNER, C.; DURE, L. - The epidemiology of tics and Tourette syndrome in children and adolescents. *Adv Neurol*. 85:261-71, 2001.
- SEIGNOT, M.J.N. - Un cas de maladie des tic de Gilles de la Tourette gueri par le R1163. *Ann Med Psychol* 119:578-9, 1961.
- SHAPIRO, A.K.; SHAPIRO, E. - Treatment of tics disorders with haloperidol, In: COHEN, D.J.; BRUUN, R.D.; LECKMAN, J.F. (eds.) *Tourette syndrome & tics disorders*. John Wiley & Sons, New York, pp. 267-80, 1998.
- SHAPIRO, E.; SHAPIRO, A.K.; FULOP, G. et al. - Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 46(8):722-30, 1989.
- SILVER, A.A.; SHYTLER, R.D.; PHILIPP, M.K. et al. - Transdermal nicotine and haloperidol in Tourette's disorder: a doubleblind placebocontrolled study. *J Clin Psychiatry* 62(9):707-14, 2001.
- SIMONIC, I.; NYHOLT, D.R.; GERICKE, G.S. et al. - Further evidence for linkage of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) susceptibility loci on chromosomes 2p11, 8p22 and 11q2324 in South African Afrikaners. *Am J Med Genet* 105(32):163-7, 2001.

- SINGER, H.S. - Neurobiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 15(2):357-79, 1997.
- SINGER, H.S.; BUTLER, I.J.; TUNE, L.E. et al. - Dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. *Ann Neurol* 12(4):361-6, 1982.
- SINGER, H.S.; MINZER, K. - Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain & Development* 25(1):S70-84, 2003.
- SINGER, H.S.; REISS, A.L.; BROWN, J.E. et al. - Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology* 43(5):950-6, 1993.
- SINGER, H.S.; SZYMANSKI, S.; GIULIANO, J. et al. - Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry* 159(8):1329-36, 2002.
- SINGER, H.S.; WENDLANDT, J.T. - Neurochemistry and synaptic neurotransmission in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 85:163-78, 2001.
- SMITH, S.J.; LEES, A.J. - Abnormalities of the blink reflex in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52(7):895-8, 1989.
- SPENCER, T.; BIEDERMAN, J.; WILENS, T. - Tricyclic antidepressant treatment of children with ADHD and Tic Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33(8):1203-4, 1994.
- STAMENKOVIC, M.; SCHINDLER, S.D.; ASCHAUER, H.N. et al. - Effective open-label treatment of tourette's disorder with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 15(1):23-8, 2000.
- STATE, M.W.; GREALLY, J.M.; CUKER, A. et al. - Epigenetic abnormalities associated with a chromosome 18(q21-q22) inversion and a Gilles de la Tourette syndrome phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(8):4684-9, 2003.
- STEPHENS, R.J.; BASSEL, C.; SANDOR, P. - Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's syndrome—a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14(2):255-66, 2004.
- STOETTER, B.; BRAUN, A.R.; RANDOLPH, C. et al. - Functional neuroanatomy of Tourette syndrome. Limbic motor interactions studied with FDG PET. *Adv Neurol* 58:213-26, 1992.
- SWEDO S. E.; LEONARD H. L.; SCHAPIRO M. B. et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 91:706-13, 1993.
- SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; KIESSLING, L.S. - Speculations on antineuronal antibody mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 93(2):323-6, 1994.
- SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; MITTLEMAN, B.B. et al. - Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 154(1):110-2, 1997.
- SWEDO, S.E.; LEONARD, L.H.; GAVEY, M. et al. - Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155(2):264-71, 1998.
- SWEET, R.D.; BRUUN, R.; SHAPIRO, E.; SHAPIRO, A.K. - Presynaptic catecholamine antagonists as treatment for Tourette syndrome. Effects of alpha methyl para tyrosine and tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry* 31(6):857-61, 1974.
- THE TOURETTE SYNDROME CLASSIFICATION STUDY GROUP - Definitions and classification of tics disorders. *Arch. Neurol* 50(10):1013-6, 1993.
- TOURETTE SYNDROME ASSOCIATION - About TSA. Disponível na página http://www.tsa-usa.org/about_tsa.html (acessado em 04/11/2004).
- TOURETTE'S SYNDROME STUDY GROUP - Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 58(4):527-36, 2002.
- TULEN, J.H.; AZZOLINI, M.; DE VRIES, J.A. et al. - Quantitative study of spontaneous eye blinks and eye tics in Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(6):800-2, 1999.
- VAN DER LINDEN, C.; BRUGGEMAN, R.; VAN WOERKOM, T. - Serotonin-dopamine antagonist and Gilles de la Tourette's syndrome: An open pilot dose titration study with risperidone. *Mov Disord* 9(6):687-8, 1994.
- VERDELLEN, C.W.; KEIJSERS, G.P.; CATH, D.C.; HOOGDUIN, C.A. - Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourettes's syndrome: a controlled study. *Behav Res Ther* 42(5):501-11, 2004.
- WERTHEIM, A.H. - Occipital alpha activity as a measure of retinal involvement in oculomotor control. *Psychophysiology* 18(4):432-9, 1981.
- WILHELM, S.; DECKERSBACH, T.; COFFEY, B.J. et al. - Habit reversal versus supportive psychotherapy for Tourette's disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 160(6):1175-7, 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - *International classification of diseases and health related problems*, 10th revision, World Health Organization, Geneva, 2000.