

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Farmácia

Íris Menezes da Silva

**ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DA SÍNDROME DE TOURETTE
ASSOCIADA AOS TRANSTORNOS OBSESSIVO-COMPULSIVO E DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

São Paulo

2018

Íris Menezes da Silva

**ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DA SÍNDROME DE TOURETTE
ASSOCIADA AOS TRANSTORNOS OBSESSIVO-COMPULSIVO E DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Roberta de Medeiros, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

São Paulo

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Silva, Íris Menezes da

Aspectos Neurobiológicos da Síndrome de Tourette associada aos Transtornos Obsessivo-Compulsivo e de Déficit de Atenção e Hiperatividade / Íris Menezes da Silva. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2018.

136 p.

Orientação de Roberta de Medeiros

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2018.

1. Comorbidade 2. Neurofisiologia 3. Preparações farmacêuticas 4. Síndrome de Tourette 5. Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade 6. Transtorno Obsessivo-Compulsivo I. Medeiros, Roberta de II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 615.1

Íris Menezes da Silva

**ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DA SÍNDROME DE TOURETTE
ASSOCIADA AOS TRANSTORNOS OBSESSIVO-COMPULSIVO E DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE**

São Paulo, 14 de novembro de 2018

Professora Orientadora – Dra. Roberta de Medeiros

Professora Examinadora – Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras

Professora Examinadora – Dra. Danila Torres Leite

Para todos que merecem uma explicação.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento mais sincero e profundo é destinado aos meus pais – Sr. Antonio e Dona Natalia e à minha irmã Erika. Obrigada pelo suporte financeiro, mental, moral e emocional e pelo apoio em cada etapa da minha vida. Pai e mãe, obrigada por terem me ensinado a *ser gente*; Erika, obrigada por acreditar no meu potencial e por comprar meus "livros do TCC". Amo vocês! “*E a São Camilo? Termina quando?*”

Agradeço a minha querida orientadora Roberta de Medeiros, por ter plantado a sementinha da curiosidade em mim ao abordar a Síndrome de Tourette em uma aula de Fisiologia Humana, em 2014! Uma nota de rodapé no caderno se transformou em um TCC 4 anos depois. Obrigada por ter aceitado me orientar, profa!

Agradeço imensamente a meus amigos de graduação, pelo companheirismo, risadas, ensinamentos e puxões de orelha ao longo desses anos! Sou grata a Beatriz Paulino, Cássia Ilário, Fabíola Hessel, Gleise Belizario, Nathália Thi, Patricia Koroyva, Pedro Freitas, Rafaela Ferrari e também Daniela Restuccia, que tanto me ajudou nas etapas iniciais deste trabalho (e a ser aprovada em Química Farmacêutica depois de reprovar miseravelmente na primeira tentativa)! Confesso que sentirei saudade dos nossos papos no bar da esquina. “*Um café e um pão na chapa, por favor!*”

Agradeço também a minha amiga Thais Leite por estar me aturando desde o ensino fundamental, por me incentivar e por torcer sempre por mim, especialmente nessa fase irritadiça da minha vida e por me ajudar no processo de escrita desse trabalho, dando dicas valiosas de português e inglês. Agora que estou na reta final, nossas conversas não mais se limitarão às palavras-chave: TCC, sofrimento e cansaço. De maneira conflituosa, isso é bom e ruim; bom porque (*hey*) depois de seis anos *finalmente* estou me formando e ruim porque (*poxa*) perderemos uma das pautas de piada interna. “*It’s been 84 years...*”

Por fim, agradeço ao pequeno Erik Emanuel, que trouxe muita alegria e luz para essa família. Obrigada por ter me mostrado que a vida nos reserva surpresas, às vezes surpresas maravilhosas e você é uma delas. Ah, e obrigada por me ensinar o nome (correto) de todos os Vingadores. “*Tia Isi, existe metal mais resistente que Vibranium?*”

*Monsters are real,
and ghosts are real too
They live inside us,
and sometimes, they win*

Stephen King, *The Shining* (1977)

*So tear me open, pour me out
there's things inside that scream and shout
And the pain still hates me
so hold me until it sleeps*

Metallica, *Until It Sleeps* (1996)

SILVA, Íris Menezes da. **Aspectos Neurobiológicos da Síndrome de Tourette associada aos Transtornos Obsessivo-Compulsivo e de Déficit de Atenção e Hiperatividade**. 2018. 136 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

Este trabalho apresenta como tema central a Síndrome de Tourette, transtorno psiquiátrico do neurodesenvolvimento, caracterizado pela presença de tiques motores e fônicos. O objetivo deste trabalho é discorrer sobre os aspectos científicos e clínicos mais relevantes da Síndrome de Tourette, Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e investigar as possíveis relações neuroanatômicas e neurofisiológicas dessas três doenças. Entre os períodos de agosto de 2016 a julho de 2018, foi realizado um levantamento de dados em bases de dados científicas, especialmente o PUBMED e em livros disponíveis no Sistema de Bibliotecas Integradas Pe. Inocente Radrizzani e no mecanismo de busca *Google Books*. A teoria melhor elaborada, discutida e aceita na literatura postula que tanto o aparecimento da Síndrome de Tourette, quanto do Transtorno Obsessivo-Compulsivo e do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade são decorrentes de falhas no circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, que por sua vez, faz conexões com um conjunto de estruturas neurais chamadas núcleos da base, responsáveis por controlar funções motoras complexas. Após a análise das informações levantadas, foi constatado que os pacientes que desenvolvem esses transtornos, apresentam alterações metabólicas, neuroquímicas e volumétricas especificamente na região do núcleo estriado (caudado e putâmen), responsável por filtrar estímulos provenientes do córtex motor. As evidências sugeriram que um núcleo estriado disfuncional predispõe desinibições motoras no caso da Síndrome de Tourette e do Transtorno Obsessivo-Compulsivo, além de desinibições comportamentais no caso do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Também foi possível verificar que o manejo terapêutico desses transtornos em comorbidade se dá de acordo com o grau de prejuízo social e físico que cada um acarreta, e que a terapia deve ser baseada nos princípios de segurança do paciente e eficácia do tratamento.

Palavras-chave: Comorbidade. Neurofisiologia. Preparações farmacêuticas. Síndrome de Tourette. Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

SILVA, Íris Menezes da. **Neurobiological Aspects of Tourette Syndrome associated with Obsessive-Compulsive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder**. 2018. 136 p. Final Term Paper (Bachelor's Degree in Pharmacy) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

This paper presents Tourette Syndrome as its main theme, a developmental neuropsychiatric disorder characterized by the presence of both motor and phonic tics. The aim of this study is to discuss the most relevant scientific and clinical aspects of Tourette Syndrome, Obsessive-Compulsive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder and to investigate the possible neuroanatomical and neurophysiological relationships of these three disorders. Between August of 2016 and July of 2018, a data collection was carried out on scientific databases, especially PUBMED, in books available in Sistema de Bibliotecas Integradas Pe. Inocente Radrizzani and the Google Books search engine. The most discussed and accepted theory in literature postulates that onset Tourette Syndrome, Obsessive-Compulsive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder are due to failures in cortical-striatal-thalamic-cortical circuit, a neural pathway, which makes connections with a set of neural structures called basal nuclei, responsible for controlling complex motor functions. After analyzing the information collected, it was observed that the patients who develop these disorders present metabolic, neurochemical and volumetric changes specifically in the striatum nucleus (caudate and putamen), responsible for filtering stimuli from the motor cortex. Evidence has suggested that a dysfunctional striatum predisposes motor disinhibition in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder, as well as behavioral disinhibitions, as observed in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. It was also possible to verify that the therapeutic management of these disorders aims to decrease the social and physical impairment that each disorder entails, and that the therapy should be based on the principles of patient safety and treatment efficacy.

Keywords: Comorbidity. Neurophysiology. Pharmaceutical preparations. Tourette Syndrome. Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. Obsessive-Compulsive Disorder.

Lista de Figuras

Figura 1 – Árvore decisória para o diagnóstico diferencial da ST	35
Figura 2 – Ciclo sintomático do TOC.....	47
Figura 3 – Teoria multifatorial do TDAH	62
Figura 4 – Perfil de comorbidade da ST “plus”	77
Figura 5 – Desenho esquemático do córtex motor primário e área pré-motora no córtex cerebral humano em visão (A) lateral e (B) medial.....	79
Figura 6 – Desenho esquemático do encéfalo humano evidenciando os núcleos da base e estruturas adjacentes em visão coronal.....	80
Figura 7 – Representação esquemática da circuitaria dos núcleos da base	82
Figura 8 – Esquema de filtro de informações corticais realizada pelo núcleo estriado (caudado e putâmen)	84
Figura 9 – Árvore decisória para o manejo da ST	99
Figura 10 – Opções terapêuticas no tratamento da ST, TOC e TDAH	102

Lista de Quadros

Quadro 1 – Classificação dos tiques e exemplificação dos tipos mais frequentes....	26
Quadro 2 – Critérios clínicos para o diagnóstico da ST, segundo o DSM-5	31
Quadro 3 – Critérios clínicos para o diagnóstico da ST, segundo o TSCG.....	32
Quadro 4 – Diagnóstico diferencial dos movimentos anormais	33
Quadro 5 – Critérios clínicos para o diagnóstico do TOC, segundo o DSM-5	55
Quadro 6 – Sintomas característicos do TOC e condições psiquiátricas diversas....	57
Quadro 7 – Evolução clínica clássica do TDAH	70
Quadro 8 – Critérios clínicos para o diagnóstico do TDAH, segundo o DSM-5	72
Quadro 9 – Critérios clínicos de desatenção para o diagnóstico do TDAH, segundo o DSM-5.....	73
Quadro 10 – Critérios clínicos de hiperatividade e impulsividade para o diagnóstico do TDAH, segundo o DSM-5.....	74
Quadro 11 – Efeitos adversos e interações de medicamentos para ST	103
Quadro 12 – Efeitos adversos e interações de medicamentos para TOC	104
Quadro 13 – Efeitos adversos e interações de medicamentos para TDAH	104

Lista de Siglas

5-HT	Serotonina
ACh	Acetilcolina
ADT	Antidepressivo Tricíclico
AMPC	Monofosfato cíclico de adenosina
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	Associação Americana de Psiquiatria
CETC	Circuito córtico-estriado-tálamo-cortical
CID	Classificação Internacional de Doenças
CPF	Córtex pré-frontal
CS	Coreia de Sydenham
CTD	<i>Classification of Tic Disorders</i>
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DY-BOCS	<i>Dimensional Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>
ECP	Estimulação Cerebral Profunda
EEG	Eletroencefalograma
EPR	Terapia de Exposição e Prevenção de Resposta
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Febre Reumática
GPCR	Receptor acoplado à proteína G
GPe	Globo pálido externo
GPI	Globo pálido interno

IMAO	Inibidores de Monoamina Oxidase
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
MAO	Monoamina Oxidase
NB	Núcleos da Base
NE	Norepinefrina
NET	Transportador de norepinefrina
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
NOSI	Comportamento complexo não-obsceno socialmente inapropriado
NSCH	<i>National Survey of Children's Health</i>
NST	Núcleo subtalâmico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
RMf	Ressonância Magnética Funcional
SATEPSI	Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos
SNC	Sistema Nervoso Central
SNr	Substância negra
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
ST	Síndrome de Tourette
TB	Toxina botulínica
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TRH	Treinamento de Reversão de Hábitos
TSA	<i>Tourette Syndrome Association</i>

TSCG	<i>Tourette Syndrome Classification Group</i>
VMAT-2	Transportador vesicular de monoamina
Y-BOCS	<i>Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>
YGTSS	<i>Yale Global Tic Severity Scale</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo geral.....	16
2.2 Objetivos específicos	16
3 METODOLOGIA	17
4 DESENVOLVIMENTO	18
4.1 Síndrome de Tourette	18
4.2 Transtorno Obsessivo-Compulsivo.....	36
4.3 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.....	58
4.4 Aspectos clínicos, neuroanatômicos e neurofisiológicos da Síndrome de Tourette associada ao Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade	77
4.5 Tratamento.....	92
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	105
REFERÊNCIAS	107

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Tourette (ST) é um distúrbio neuropsiquiátrico de desenvolvimento caracterizado por múltiplos tiques motores e um ou mais fônicos, com duração de pelo menos um ano, com início na infância ou adolescência. Um tique é um movimento ou som repentino, repetitivo e não intencional que ocorre em um contexto e frequência inadequados. As características que distinguem os tiques na ST de outros distúrbios do movimento incluem a variabilidade na gravidade e frequência dos mesmos, supressibilidade e a manifestação de sensações antecipatórias chamadas fenômenos sensoriais (CATH *et al.*, 2011; APA, 2013).

Sumariamente, os tiques podem ser classificados como motores e fônicos, podendo ainda ser subclassificados em simples ou complexos. Tiques motores simples são movimentos breves e sem sentido, como piscada de olhos, caretas faciais ou levantamento de ombros; eles geralmente duram menos de um segundo. Os tiques motores complexos envolvem a realização de movimentos mais lentos, longos e que *parecem* propositais, como olhares sustentados, mordidas, batidas ou pulos. Já os tiques fônicos simples podem ser observados na forma de barulhos como pigarro, tosse, fungados, latidos ou assovios. Tiques fônicos complexos incluem a proferição de sílabas, palavras ou frases inteiras. Além disso, a fala da pessoa pode se tornar anormal, com ritmos, tons, sotaques ou intensidades incomuns (THACKERY; HARRIS, 2003; APA, 2013).

Embora inicialmente considerada rara, sabe-se que atualmente a ST é uma condição deveras comum, com uma prevalência global sugerida de 1% a 3,4%. A ST é relatada mundialmente em todas as culturas e é mais comum em homens do que em mulheres. A etiofisiopatogenia da ST ainda não está totalmente esclarecida por conta do envolvimento de mecanismos neurais complexos, entretanto os pesquisadores apontam que muito provavelmente, trata-se de um distúrbio multifatorial, onde fatores ambientais (como infecções, problemas perinatais e autoimunidade) e genéticos resultam em disfunções em áreas específicas do cérebro (MARTINO *et al.*, 2009; EL-MALHANY *et al.*, 2015; THENGANATT; JANKOVIC, 2016).

Uma característica peculiar da ST é a presença frequente de comorbidades. As evidências apontam que elas ocorrem em cerca de 90% dos pacientes, comportando-

se como regra e não como exceção. Dentre as comorbidades, o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) mostra-se o mais frequente, seguida pelo Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC). O TDAH é caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, em que o paciente apresenta déficits na manutenção da atenção e falhas no controle de impulsos e comando motor. Já o TOC caracteriza-se pela presença de pensamentos obsessivos, dúvidas intensas e compulsões. Esse quadro clínico costuma ser classificado seguindo padrões de sintomas, que incluem: contaminação e limpeza, verificações, simetria e ordem, pensamentos repugnantes e acumulação compulsiva (APA, 2013; FERREIRA; PIO-ABREU; JANUÁRIO, 2014; SHARMA; COUTURE, 2014; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

O TDAH comórbido à ST parece ser um dos fatores mais impactantes na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, na presença de TDAH, as taxas de outras comorbidades (*e.g.* raiva, sintomas de transtorno afetivo, distúrbios do sono e sintomas depressivos) são significativamente maiores do que em pacientes com ST isolada e contribuem para prejuízos nas esferas social, acadêmica e profissional. Na maioria dos estudos, como demonstrado para o TDAH, o TOC comórbido à ST representou um dos principais determinantes em termos de dificuldades psicossociais e psicológicas em pacientes com ST (NIGG, 2013; CRAVEDI, 2017).

Considerando-se que uma grande parcela dos pacientes com ST manifestam TDAH e/ou TOC durante sua evolução clínica, e que esses distúrbios apresentam uma sobreposição de sintomas e comportamentos, pretende-se realizar um estudo teórico acerca dos aspectos científicos e clínicos da ST associada à essas condições, dando ênfase aos achados neuroanatômicos e neurofisiológicos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo dessa pesquisa é analisar os aspectos científicos e clínicos da Síndrome de Tourette, fazendo uma correlação com o Transtorno Obsessivo-Compulsivo e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, descrevendo suas possíveis relações neurofisiológicas.

2.2 Objetivos específicos

- a) Descrever aspectos históricos, epidemiológicos, etiológicos, características clínicas e diagnóstico da Síndrome de Tourette, do Transtorno Obsessivo-Compulsivo e do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade;
- b) Explicar a fisiologia dos núcleos da base, em especial o circuito córtico-estriado-tálamo-cortical;
- c) Indicar os principais achados neuroanatômicos e neurofisiológicos da Síndrome de Tourette, bem como do Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade;
- d) Apresentar as principais estratégias de manejo farmacológico e não-farmacológico da Síndrome de Tourette associada ao Transtorno Obsessivo-Compulsivo e/ou Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.

3 METODOLOGIA

Realizou-se revisão bibliográfica integrativa de artigos científicos publicados majoritariamente na língua inglesa e portuguesa nos bancos de dados eletrônicos SciELO e PUBMED. Além disso, utilizou-se livros que apresentavam relevância sobre o objetivo desse estudo, compreendendo os temas Fisiologia, Neurociências e Psiquiatria, disponíveis no Sistema de Bibliotecas Integradas Pe. Inocente Radrizzani e no mecanismo de busca *Google Books*. O levantamento bibliográfico foi realizado nos períodos de agosto de 2016 a julho de 2018. Em todas as bases de dados *online* foram realizadas pesquisas simples, sem restrições a respeito do tipo de estudo (revisão, artigo original ou ensaio) e ano de publicação. Foram utilizados os seguintes descritores: *Tourette syndrome, tics, pathophysiology, obsessive-compulsive disorder e attention deficit disorder with hyperactivity* em conjunto com combinações *and* e *in*.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Síndrome de Tourette

4.1.1 Histórico

A Síndrome de Tourette (ST) é um transtorno neuropsiquiátrico de desenvolvimento que engloba o espectro das doenças de tiques. Tiques são vocalizações ou movimentos involuntários, rápidos, não-rítmicos e estereotipados, que ocorrem normalmente em acessos ou surtos. Diferentemente das situações não patológicas, na ST os tiques ocorrem com uma determinada frequência, incomodam, trazem sofrimento e/ou têm impacto social e emocional na vida dos portadores e familiares (MERCADANTE *et al.*, 2004; DIAS *et al.*, 2008; HOUNIE; MIGUEL, 2012; FERREIRA; PIO-ABREU; JANUÁRIO, 2014).

A primeira observação de um paciente com as características clínicas da ST ocorreu em 1825, pelo médico francês Jean Marc Gaspard Itard. Entretanto apenas em 1885, o neurologista Georges Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette, em seu trabalho intitulado *Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie* (Estudo de uma condição nervosa caracterizada por incoordenação motora acompanhada de ecolalia e coprolalia, em tradução livre), documentou os nove primeiros casos da doença que atualmente leva seu nome (MATTOS; ROSSO, 1995; MATTOS; MATTOS, 1999; TEIXEIRA *et al.*, 2011; WALUSINSKI; BOGOUSLAVSKY, 2011).

Neste seu trabalho, Gilles de la Tourette identificou uma combinação de múltiplos tiques motores e vocalizações involuntárias que pioravam em função do tempo, com o eventual aparecimento de expressões obscenas, as quais ele designou “coprolalia”. Baseado nos relatos de Itard, Gilles de la Tourette descreveu ainda o caso de tiques vocais e motores intermitentes da Marquesa de Dampierre, conhecida por gritar publicamente palavras inapropriadas e obscenas (HOUNIE; PETRIBÚ, 1999; KUSHNER, 2000; BJORKLUND, 2009).

Por ter identificado um conjunto de sinais e sintomas, um curso de doença e uma causa predisponente, Gilles de la Tourette afirmou ter descrito uma *doença*. Entretanto esse fato foi desafiado pela comunidade científica parisiense da época, com a alegação de que sinais como tiques motores, coprolalia e ecolalia (repetição

involuntária de um som, frase ou palavra dita por outra pessoa) já eram encontrados em pacientes com coreia (KUSHNER, 2000).

No início do século XX, os médicos permaneciam céticos a respeito dos relatos de Gilles de la Tourette. Dois clínicos, Henry Meige e Eugène Feindel, em seu livro intitulado *Tics and Their Treatment*, afirmavam que os tiques eram apenas consequência de uma "fraqueza nervosa". Na década de 1920, alguns médicos acreditavam que a ST era um problema psicológico. O famoso psicanalista Sigmund Freud, ao analisar uma paciente com tiques motores e vocais, decidiu que este sofria de "trauma histórico". A maioria dos médicos aceitou a visão de Freud sobre a ST e tratou-a como um problema psicológico até meados da década de 20 (MEIGE; FEINDEL, 1907; KUSHNER, 1999; BJORKLUND, 2009).

Apenas em 1940 o nome de Gilles de la Tourette começou a reaparecer na literatura médica e com o surgimento da psicanálise foram desenvolvidas hipóteses que postulavam o caráter psicogênico da ST. Em meio aos avanços científicos alcançados na área da psicofarmacologia, na década de 1950, foram elaboradas hipóteses biológicas (HOUNIE; PETRIBÚ, 1999; KUSHNER, 2000).

Até meados de 1960, a ST era vista como uma condição atípica, em consequência dos prováveis casos subdiagnosticados, todavia observa-se um aumento no número de diagnósticos nos últimos anos, este fato pode ser explicado pelo maior conhecimento por parte das equipes de saúde acerca da condição (LOUREIRO *et al.*, 2005; DIAS *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2011).

4.1.2 Epidemiologia

A epidemiologia e a prevalência da ST são parâmetros difíceis de mensurar e mostram-se mais complexos do que se pensava. Até pouco tempo, essa condição era considerada rara, com baixos índices na população mundial. Entretanto, a prevalência da ST depende, pelo menos em parte, da definição de ST e do tipo de determinação e métodos de estudo epidemiológico utilizados (ROBERTSON, 2000; ROBERTSON; EAPEN; CAVANNA, 2009).

De maneira geral, é descrito em literatura que a idade de início da ST varia entre 2 a 10 anos de idade, com uma idade média de início entre 5-7 anos.

Geralmente, os primeiros tiques a serem manifestados são os de caráter motor simples. Posteriormente, por volta dos 10-12 anos, tiques vocais se manifestam e os sintomas tornam-se mais severos. Embora a maioria dos pacientes apresente remissão dos tiques quando atingem a idade adulta, cerca de 20% dos indivíduos com ST permanecem com os sintomas, podendo haver evolução para tiques moderados e graves (ROBERTSON; EAPEN; CAVANNA, 2009; EL-MALHANY *et al.*; 2015).

Dados estatísticos internacionais mostram que a taxa de prevalência da ST pode variar de 1% a 3,4% (em indivíduos de 5 a 18 anos), podendo ser encontrada em todas as culturas, países e grupos étnicos. Estudos recentes realizados em território nacional apontam uma prevalência total mínima para ST de 0,43% (sendo a proporção entre homens e mulheres 3:1) e de 2,91% para transtornos de tiques, de uma forma genérica. Além disso, observa-se que essa condição é três a quatro vezes mais comum em indivíduos do sexo masculino, em comparação ao sexo feminino (FREEMAN *et al.*, 2000; ROBERTSON, 2000; ALVES; QUAGLIATO, 2014; EL-MALHANY *et al.*, 2015).

Nos Estados Unidos, a única estimativa de prevalência utilizando uma amostra representativa de crianças em nível nacional, foi baseada em dados relatados pelos pais no *National Survey of Children's Health* (NSCH), publicado em 2007. Os pais foram questionados se um médico ou outro profissional de saúde já haviam lhes dito que seu filho tinha ST. Com base nesses dados, observou-se que 0,3% das crianças entre 6 e 17 anos tiveram diagnóstico de ST. Baseado no relato dos pais, constatou-se ainda um maior número de casos em meninos (0,4%) do que em meninas (0,2%). No que diz respeito à etnia, verificou-se que a ST acometia majoritariamente crianças brancas não hispânicas (0,4%), seguida de crianças hispânicas (0,2%) (CDC, 2013).

Ainda nos dados obtidos pelo NSCH, observou-se que entre as crianças que receberam o diagnóstico de ST, 79% delas também receberam o diagnóstico de pelo menos um outro transtorno mental. É importante salientar que a estimativa do NSCH baseia-se apenas no relato dos pais de crianças acometidas pela ST, não levando em consideração evidências clínicas que endossem ou não o diagnóstico. Desta forma, estes casos não diagnosticados podem induzir a desvios nos resultados do estudo (CDC, 2013).

4.1.3 Etiologia

4.1.3.1 Hipótese genética

Durante os últimos anos, as pesquisas em genética têm evoluído substancialmente, inclusive no campo da investigação etiológica da ST. Atualmente, sabe-se por exemplo, que os genes responsáveis pelos distúrbios psiquiátricos sofrem interferências de diversos fatores e têm expressão modificada por causas ambientais (HOUNIE; MIGUEL, 2012).

O primeiro passo para a investigação da existência de um componente genético ou hereditário em um transtorno é a demonstração de familiaridade. Os estudos de familiaridade verificam, de um lado, a frequência da doença em familiares de portadores da doença e, de outro, a frequência dessa mesma doença em familiares de indivíduos-controle, sem a doença e representativos da população em geral (HOUNIE; MIGUEL, 2012).

Pesquisas familiares recentes apontam que a ST é significativamente mais prevalente entre parentes biológicos com distúrbios de tique. Além disso, estudos sugerem que o risco de distúrbios de tique em parentes aumenta significativamente com o aumento da herança genética. A hereditariedade dos distúrbios de tique é estimada em aproximadamente 77%, sendo a variação restante atribuída a influências ambientais não compartilhadas e erro de avaliação (MATAIX-COLS *et al.*, 2015).

Estudos em gêmeos apontam um grau de concordância de tiques crônicos de 77-94% em gêmeos monozigóticos em comparação com apenas 23% em gêmeos dizigóticos. Apesar destes conhecimentos, o padrão preciso de transmissão e os genes específicos envolvidos permanecem pouco claros. Entretanto, diante das diferenças entre os graus de concordância nos pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, é possível que os fatores genéticos possuam papel importante na origem da ST (FELLING; SINGER, 2011).

Um estudo realizado por Díaz-Anzaldúa *et al.* (2004), com o intuito de estudar anormalidades cromossômicas em famílias e indivíduos portadores de ST, observou que embora nenhum gene específico de susceptibilidade tenha sido identificado para ST, sugere-se a existência de um gene predisponente localizado na região cromossômica 7q31.

Dessa forma, com base nas diversas pesquisas realizadas ao longo dos anos, preconiza-se que a ST seja de fato, um distúrbio genético de característica autossômica dominante com penetrância variável dependendo do sexo, tendo em vista a periodicidade com a qual a ST é encontrada simultaneamente em pacientes e seus familiares (HOUNIE; PETRIBÚ, 1999; LOUREIRO *et al.*, 2005).

Entretanto, apesar destes estudos, o padrão preciso de transmissão e os genes específicos envolvidos permanecem elusivos. Vários fatores contribuem para a dificuldade na identificação de um meio específico de transmissão genética, incluindo a heterogeneidade do fenótipo, a manifestação variável de comorbidades, o *imprinting* genômico e os fatores epigenéticos (FELLING; SINGER, 2011).

4.1.3.2 Hipótese autoimune

Recentemente tem-se evidenciado que infecções bacterianas, virais e fatores imunes desempenham importante papel na etiologia da ST em um subconjunto de pacientes. A maioria das investigações imunológicas em indivíduos com ST mostra uma forte inclinação para o risco de desenvolvimento de fenômenos autoimunes e aumento de marcadores inflamatórios (HORNIG; LIPKIN, 2013).

Um dos primeiros estudos que sugeriram uma conexão entre infecção e distúrbios de tique foi publicado por Laurence Selling, em 1929. Neste trabalho, Selling relatou o caso de três meninos com tiques, que evoluíram com melhora após uma correção farmacológica de seus quadros de sinusite, sendo que microorganismos do gênero *Streptococcus* β -hemolíticos foram isolados em dois dos casos (HOUNIE; MIGUEL, 2012; HORNIG; LIPKIN, 2013).

Mais tarde, um grupo de pesquisadores do *National Institute of Mental Health* (NIMH), após avaliarem 50 casos de crianças e estudarem a relação entre infecções estreptocócicas e distúrbios neuropsiquiátricos, constataram que infecções causadas por bactérias do gênero *Streptococcus* β -hemolíticos do grupo A estavam diretamente relacionadas com a incidência de sintomas neuropsiquiátricos agudos (SWEDO *et al.*, 1998; HORNIG; LIPKIN, 2013).

Dessa forma, postula-se que a infecção estreptocócica estimula, em pessoas suscetíveis, uma reação autoimune, gerando por sua vez, auto anticorpos capazes de

reagirem às funções dos núcleos da base, prejudicando os circuitos que controlam os movimentos e em última instância acarretando tiques e outros sintomas comportamentais (DIAS *et al.*, 2008; HOUNIE; MIGUEL, 2012).

Diversos estudos têm sido publicados (Loiselle *et al.* [2003], Hoekstra *et al.* [2003], Church *et al.* [2003], Pavone *et al.* [2004], Singer *et al.* [2005], Rizzo *et al.* [2006], Yeh *et al.* [2006] e Morer *et al.* [2008]) com o intuito de investigar a validade da hipótese autoimune na ST. Murphy *et al.* (2004) descrevem que as oscilações nos sintomas da ST podem estar relacionadas a elevações séricas de anticorpos antiestreptocócicos. Mell, Davis e Owens, em estudo publicado em 2005, relatam que crianças acometidas por infecções estreptocócicas durante um período de doze meses possuíam risco aumentado de ST. Em investigação mais recente, Arman *et al.* (2009) descrevem um aumento considerável de tiques (44,4 vs 25%) em pacientes com infecção por *Streptococcus*.

O papel da infecção estreptocócica em distúrbios neuropsiquiátricos tem sido reportado cientificamente há vários anos, entretanto, o envolvimento de outros agentes infecciosos como o *Mycoplasma pneumoniae*, tem sido pouco descrito na literatura. Em estudos conduzidos por Müller *et al.* (2004), constatou-se que os tiques se encontravam exacerbados em infecções por *M. pneumoniae* e que estes eram atenuados com a introdução da antibioticoterapia.

Em resumo, várias investigações recentes identificaram que a ST está associada a infecções estreptocócicas. Todas essas descobertas, ainda que interessantes, devem ser consideradas como especulativas e embora tenham implicações no tratamento, estas também devem ser ponderadas (ROBERTSON, 2000).

4.1.4 Características clínicas

De acordo com a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a ST é classificada como um transtorno motor, pertencente à categoria dos transtornos do neurodesenvolvimento. Embora seja mais facilmente associada a explosões repentinas de termos socialmente inapropriados, a ST é um distúrbio neuropsiquiátrico complexo que resulta em considerável comprometimento

motor e comportamental nos indivíduos acometidos (ROBERTSON, 2000; APA, 2013).

As principais características da ST parecem ser independentes da cultura e, em geral, os sintomas são semelhantes em todo o mundo, sendo os tiques motores e fônicos marca registrada dessa condição. É importante destacar que embora o termo "tique vocal" seja extensivamente utilizado, alguns tiques, como o de fungar, não emprega as cordas vocais; assim, o termo "fônico" é uma representação mais precisa do fenômeno (ROBERTSON, 2000; HASHEMIYOON; KUHN; VISSER-VANDEWALLE, 2017).

Outra característica marcante ligada a expressão de tiques na ST, é o aparecimento de sensações premonitórias, chamadas fenômenos sensoriais. Por volta dos 10 anos de idade, a maioria das pessoas com ST já constata essas sensações, algo sentido logo antes dos tiques ocorrerem. Tais sensações (que são frequentemente mais angustiantes do que os próprios tiques) podem ser percebidas tanto na região do corpo onde o tique está para acontecer (como uma "coceira" ou formigamento) como ocorrer em um lugar inespecífico, como uma "sensação mental" ou algo entre o físico e o mental (COHEN; LECKMAN, 1992; HOUNIE; PETRIBÚ, 1999; HOUNIE; MIGUEL, 2012).

Em estudo realizado por Kwak, Dat Vuong e Jankovic (2003), observou-se que dos 50 pacientes com ST selecionados para a experimentação, 46 (92%) apresentaram sensações premonitórias como coceira, formigamento e dormência em regiões que compreendiam: cabeça/face (73%), pescoço (66%), ombros (56%), braços (39%), mãos (34%) e garganta (34%).

Essas sensações premonitórias podem contribuir para que a pessoa perceba o tique como uma resposta voluntária a um desconforto, que é momentaneamente aliviado pela realização do tique. A expressão de tiques na ST pode ser comparada à um espirro: ao sentir a sensação se aproximando, o indivíduo pode suprimir, caso queira, mas sente um alívio uma vez expresso. É descrito em literatura que alguns pacientes são capazes de suprimir tiques por várias horas, enquanto estão na escola ou no trabalho. A ressalva aqui é que a supressão do tique é um fenômeno transitório e muitas vezes resulta em uma crescente gravidade da expressão pós-supressão, de modo que ao suprimir um tique, o indivíduo se submete a uma elevada tensão

emocional (LECKMAN, 2003; GRADOS; MATHEWS, 2009; HOUNIE; MIGUEL, 2012; JUMMANI; COFFEY, 2017).

No que diz respeito à classificação dos tiques, estes podem ter natureza motora e fônica, como já mencionado, e se subdividirem em tiques simples e complexos. De modo geral, nos tiques simples, apenas um grupamento muscular é empregado para a execução da ação, gerando apenas um movimento brando ou um som não articulado enquanto que, nos tiques complexos, há o comprometimento de diversos grupamentos musculares que produzem movimentos ou verbalizações coordenadas (HOUNIE; PETRIBÚ, 1999; OLIVEIRA; MASSANO, 2012).

Tiques motores simples podem ocorrer de forma rápida (tiques clônicos [<100 ms]: piscamento de olhos, caretas faciais, sacudidas no pescoço e cabeça) ou de forma lentificada (tiques distônicos e tônicos [>300 ms e >500 ms, respectivamente]: rotação de ombros, desvios do globo ocular e tensão abdominal). Em contraste com tiques motores simples, tiques motores complexos envolvem vários grupos musculares e podem parecer intencionais ou não-intencionais. Eles consistem em movimentos coordenados, como gestos, saltos e sacudidas corporais (JANKOVIC, 1997 apud HASHEMIYOON; KUHN; VISSER-VANDEWALLE, 2017; JUMMANI; COFFEY, 2017).

Na esfera fônica, os tiques podem ser manifestados na forma de zumbidos, gritos, grunhidos ou ainda, em casos mais graves, pode haver proferição súbita de palavras ou expressões obscenas (coprolalia), realização de gestos obscenos inapropriados (copropraxia), imitação de ações realizadas por outrem (ecopraxia), repetição da última palavra, frase ou última sílaba de uma palavra proferida pelo paciente (palilalia) ou repetição de um som ou de uma palavra proferida por outra pessoa (ecolalia) (ROBERTSON, 2000; HOUNIE; MIGUEL, 2012).

Curiosamente, embora a coprolalia seja o comportamento mais prontamente associado à ST, ela não é específica da síndrome e não está presente na maioria dos pacientes; estima-se que a prevalência de coprolalia na ST varia de 10% a 33%, dependendo da população estudada. Embora este sintoma receba muita atenção da mídia (a imagem estereotipada de uma pessoa com comportamento instável e que pronuncia obscenidades tem sido perpetuada dentro da cultura popular), publicações científicas sobre coprolalia são relativamente escassas. Todavia, é descrito na

literatura que a coprolalia pode ser um dos sintomas mais angustiantes e socialmente prejudiciais da ST, com potencial contribuição para desemprego e isolamento social (EDDY; CAVANNA, 2013; MALLI; FORRESTER-JONES; MURPHY, 2016; HASHEMIYOON; KUHN; VISSER-VANDEWALLE, 2017; CAVANNA *et al.*, 2017).

Geralmente os tiques motores e fônicos tendem a ocorrer em salvas, que podem variar de uma frequência incontável (mais de 100 tiques por minuto) até tiques raros, que se manifestam poucas vezes por semana. Além disso, eles podem variar em localização anatômica, número, complexidade e gravidade em questão de minutos, horas ou dias, podendo ocorrer isolados ou em combinação com outros tiques fônicos ou motores. Os tiques motores simples são a apresentação inicial mais comum nos distúrbios de tique, sendo o piscar de olhos o sintoma inicial mais comum na ST. Mais exemplos de tiques podem ser vistos no quadro 1 (HOUNIE; MIGUEL, 2012; CAVANNA *et al.*, 2017; JUMMANI; COFFEY, 2017).

Quadro 1 – Classificação dos tiques e exemplificação dos tipos mais frequentes

	TIQUES SIMPLES	TIQUES COMPLEXOS
MOTORES	Piscada dos olhos; caretas faciais; movimentos de torção do nariz e da boca; estalos de mandíbula; desvio do globo ocular (<i>eye jerking</i>); rangido dentário; levantamento de ombros; tensão abdominal ou de outras partes do corpo.	Gestos faciais; gestos das mãos; batimento de palmas; atirar ou jogar objetos; empurrar pessoas ou objetos; pular; bater o pé; agachar-se; saltitar; rodar ao andar; girar; retorcer-se; lamber mãos, dedos ou objetos; beliscar; bater com a cabeça.
FÔNICOS	Coceira na garganta; fungar; cuspir; estalar a língua; cacarejar; roncar; chiar; latir; apitar; gritar; grunhir; gemer; uivar; assobiar.	Proferição súbita de palavras inapropriadas; frases curtas ou complexas, incluindo palilalia, coprolalia e ecolalia.

Fonte: Adaptado de (HOUNIE; MIGUEL, 2012; JUMMANI; COFFEY, 2017)

Geralmente, há uma redução na frequência e gravidade dos tiques quando o paciente se encontra em ambientes tranquilos e confortáveis e/ou durante períodos que requerem concentração mental ou física, como a leitura, performance atlética e etc. Em contrapartida, o estresse, a agitação, o tédio, a fadiga, a exposição ao calor e a ingestão de substâncias estimulantes como café, chocolate, refrigerantes do tipo cola e guaraná podem exacerbá-los. Ademais, a frequência dos tiques também pode aumentar durante o relaxamento após um período de estresse, ou quando um indivíduo está tentando suprimir os tiques. É importante ressaltar que interações sociais também modulam a gravidade e frequência dos tiques e podem desencadear a expressão de comportamentos socialmente inapropriados (ROBERTSON, 2000; O'CONNOR *et al.*, 2003; HOUNIE; MIGUEL, 2012; APA, 2013; CAVANNA *et al.*, 2017; JUMMANI; COFFEY, 2017).

É descrito em literatura que os tiques tendem a diminuir drasticamente durante o sono, entretanto eles geralmente não desaparecem por completo. Dessa forma, com o intuito de determinar a influência dos tiques na qualidade do sono de pacientes com ST, um grupo de pesquisadores alemães avaliaram dados de polissonografia e gravações de vídeo simultâneos realizados durante o sono de pacientes com a síndrome e observaram um aumento do número de tiques em todos os estágios do sono, especialmente durante o sono REM, sugerindo que pelo menos alguns tiques são absolutamente involuntários (ROBERTSON, 2000; CORHS *et al.*, 2001; TEIXEIRA *et al.*, 2011; HOUNIE; MIGUEL, 2012; CAVANNA *et al.*, 2017).

No que diz respeito ao curso da ST, Robertson (2000) e Scahill, Specht e Page (2014) apontam que o curso dos tiques é relativamente favorável ao longo do tempo. Cath *et al.* (2011) indicam que até 80% das pessoas que manifestaram distúrbios de tique antes dos 10 anos, apresentaram uma diminuição significativa durante a adolescência e, aos 18 anos, a intensidade e a frequência dos mesmos diminuíram ao ponto de que o indivíduo já não experimentava qualquer prejuízo em função dos tiques. Em análise pgressa, publicada por Bloch *et al.* (2006), observou-se que 85% dos indivíduos em estudo apresentaram uma redução nos tiques antes de completar 18 anos de idade.

No entanto, em estudo realizado por Cath *et al.* (2011) observou-se que uma pequena fração dos pacientes (cerca de 20%) não apresentou melhora significativa na intensidade dos tiques, e dentro desse grupo, alguns indivíduos não apenas

exibiram piora nos tiques na idade adulta, como também desenvolveram formas mais graves e debilitantes da ST.

Além dos tiques, outros sintomas relativos à ST têm sido reportados em literatura, como o comportamento complexo não-obsceno socialmente inapropriado, do inglês *Non-obscene Complex Socially Inappropriate Behaviour* (NOSI). Kurlan *et al.* (1996) avaliaram 87 adultos e adolescentes com ST (idade média de 28 anos) e relataram esse fenômeno. Constatou-se que os comportamentos inapropriados mais comuns compreendiam: insultar outros (22%, aspersiones sobre peso, altura, inteligência, aparência geral, odor corporal, raça ou insultos étnicos), outros comentários inapropriados (5%) e ações socialmente inapropriadas (14%).

Kurlan *et al.* (1996) observaram ainda que esses comportamentos inapropriados eram geralmente direcionados a um membro da família (31%) ou pessoa conhecida (36%), em casa ou em um ambiente familiar, como trabalho ou escola; menos frequentemente eles eram direcionados a um estranho (17%) em ambientes públicos (20%).

Frente a este cenário, não há dúvidas de que eventualmente surjam dificuldades sociais para os pacientes com ST, incluindo discussões, problemas escolares, brigas, problemas de trabalho, remoção de um lugar público, problemas legais e/ou até prisões (KURLAN *et al.*, 1996; JANKOVIC; KWAK; FRANKOFF, 2006).

Com base nas características clínicas explanadas acima e comorbidades, alguns clínicos subdividem a ST em três categorias: (1) ST “pura”, composta principalmente por tiques motores e fônicos; (2) ST “*full blown*”, que inclui coprolalia, copropraxia, ecopraxia, palilalia e ecolalia; e (3) ST “*plus*”, que inclui Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e outras psicopatologias graves, como comportamento autodestrutivo, depressão, transtornos de personalidade e etc (ROBERTSON; EAPEN, 2013).

Em suma, pode-se observar que, embora o quadro clínico básico da ST, isto é, tiques motores e fônicos, seja notavelmente consistente independentemente da origem do paciente, uma análise aprofundada da sintomatologia revela a heterogeneidade da doença (ROBERTSON, 2000).

4.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico da ST é fundamentado na história clínica do paciente e na observação dos tiques motores e fônicos, que devem ocorrer durante o período mínimo de um ano. Um histórico abrangente e detalhado com observações derivadas de múltiplas fontes é o pilar da avaliação clínica da ST, sendo que este deve ser feito cuidadosamente, pois é descrito em literatura que cerca de 10% das crianças apresentam tiques em algum momento da vida (LOUREIRO *et al.*, 2005; RAMALHO *et al.*, 2008; HOUNIE; MIGUEL, 2012; JUMMANI; COFFEY, 2017).

Como os distúrbios de tique são diagnosticados com base na história clínica do indivíduo, fontes confiáveis de informação são essenciais. Isto é particularmente importante porque, em muitos pacientes, os tiques podem ser suprimidos durante as consultas iniciais. Além disso, é fundamental determinar o grau em que os tiques interferem no funcionamento emocional, social, familiar e acadêmico, porque as estratégias de tratamento são mais eficazes quando a gravidade e o impacto dos tiques são levados em consideração (EAPEN; CAVANNA; ROBERTSON, 2016; JUMMANI; COFFEY, 2017).

Ainda de acordo com Jummani e Coffey (2017), a anamnese médica deve reunir informações de desenvolvimento detalhadas, histórico de medicamentos e drogas (incluindo substâncias de abuso ou de uso recreativo), dados educacionais e ocupacionais, história social e interpessoal e uma genealogia familiar completa, abrangendo pelo menos três gerações. Além disso, é imprescindível que o clínico faça uma avaliação cuidadosa e descritiva do curso da doença do paciente, incluindo o início, gravidade atual, a intensidade dos tiques, presença de sensações premonitórias, capacidade de supressão de tiques e tratamentos até à data.

Para a avaliação da presença e intensidade de tiques motores e fônicos, utiliza-se a *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS), atualmente o instrumento de avaliação mais aplicado na prática clínica. A YGTSS foi desenvolvida pelos pesquisadores da Universidade de Yale com o intuito de investigar não apenas número, frequência e complexidade dos tiques, mas também a interferência e comprometimento social causado por eles (LECKMAN *et al.*, 1989).

Hounie e Miguel (2012) apontam que para que o clínico utilize a YGTSS, é necessário que os movimentos analisados sejam de fato tiques e não outros

movimentos de caráter involuntário, uma vez que essa escala não fornece diagnóstico, apenas analisa a gravidade de tiques já diagnosticados.

Mesmo que os instrumentos de avaliação de sintomas possuam grande relevância no trabalho investigativo, ainda não existem exames (laboratoriais ou de imagem) específicos que possam estabelecer ou mesmo firmar o diagnóstico da ST, independentemente da técnica empregada ou de seu grau de sofisticação. Assim, a confirmação do diagnóstico se dá segundo o preenchimento dos critérios de sintomas da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), pertencente à Organização Mundial da Saúde (OMS), da 5ª edição do DSM, elaborado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA) e da *Classification of Tic Disorders* (CTD), da autoria de *Tourette Syndrome Classification Group* (TSCG) (SADOCK; SADOCK, 2007; HOUNIE; MIGUEL, 2012; OLIVEIRA; MASSANO, 2012).

Tanto o DSM-5 quanto o CID-10 fornecem critérios diagnósticos em comum para os transtornos de tique. De acordo com o DSM-5 (com os diagnósticos CID-10 equivalentes) os transtornos de tique incluem: (1) transtorno de tique transitório (tique transitório); (2) transtorno de tique motor ou vocal persistente (tique motor ou vocal crônico); (3) transtorno de Tourette (tiques vocais e motores múltiplos combinados (doença de Gilles de la Tourette); e (4) transtorno de tique não especificado (tique não especificado) (APA, 2013; WHO, 2016).

Atualmente, o DSM-5 preconiza os critérios diagnósticos para a ST apresentados no quadro 2.

Quadro 2 – Critérios clínicos para o diagnóstico da ST, segundo o DSM-5

- A. Múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais estiveram presentes em algum momento durante o quadro, embora não necessariamente ao mesmo tempo.
- B. Os tiques podem aumentar e diminuir em frequência, mas persistiram por mais de um ano desde o início do primeiro tique.
- C. O início ocorre antes dos 18 anos de idade.
- D. A perturbação não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (e.g. cocaína) ou a outra condição médica (e.g. Doença de Huntington, encefalite pós-viral).

Fonte: Adaptado de (APA, 2013)

É importante salientar que os transtornos de tique são hierárquicos em ordem (por exemplo, transtorno de Tourette, seguido de transtorno de tique motor ou vocal persistente [crônico], seguido de transtorno de tique transitório, seguido de transtorno de tique não especificado), de modo que, uma vez diagnosticado um transtorno de tique em um nível hierárquico, um diagnóstico hierarquicamente inferior não pode ser feito (APA, 2013).

Já a *Tourette Syndrome Association* (TSA), uma organização norte-americana que tem como objetivo desenvolver e divulgar pesquisas científicas no âmbito da ST, julga as classificações supracitadas insatisfatórias (HOUNIE; PETRIBÚ, 1999). Dessa forma, desenvolveu uma versão própria dos critérios clínicos para o diagnóstico da ST, como mostra o quadro 3.

Quadro 3 – Critérios clínicos para o diagnóstico da ST, segundo o TSCG

- A. Presença de múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais durante a doença, não necessariamente concomitantes.
- B. Ocorrência de tiques muitas vezes ao dia, quase todos os dias, ou intermitentemente, ao longo de mais de um ano.
- C. Variação de localização anatômica, número, frequência, complexidade, tipo e gravidade dos tiques em função do tempo.
- D. Início antes dos 21 anos de idade.
- E. Ausência de outras condições médicas que expliquem os movimentos involuntários e as vocalizações.
- F. Tiques devem ser testemunhados por um examinador confiável ou serem gravados em vídeo.

Fonte: Adaptado de (OLUWABUSI; PARKE; AMBROSINI, 2016)

É interessante enfatizar que os critérios diagnósticos expostos no DSM-5, CID-10 e os realizados pelo TSCG são semelhantes. Todavia, pelo fato de os critérios do DSM-5 serem mais detalhados e abrangentes, segue sendo o mais utilizado pela comunidade médico-científica (HOUNIE; PETRIBÚ, 1999).

4.1.5.1 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial no contexto da ST é um processo desafiador e prolongado, mesmo para clínicos altamente experientes. Dados reportados em históricos médicos, exames físicos/neurológicos e exames laboratoriais (e.g. EEG, tomografia e análise sanguínea) permitem que os clínicos descartem possíveis causas de tiques que não estejam relacionadas a ST *per se*, como infecções, traumas, uso de substâncias ou ingestão de toxinas e outras condições clínicas que possuam sintomas semelhantes (TEIXEIRA *et al.*, 2011; O'HARE *et al.*, 2016; JUMMANI; COFFEY, 2017).

Segundo Sadock e Sadock (2007), o ponto crucial do diagnóstico diferencial é que os tiques devem ser distinguidos de outros tipos de movimentos anormais (e.g. mioclonia, tremor, coreia, distonia, acatisia) e suas doenças correspondentes, tais

como: Coreia de Sydenham, Doença de Huntington, Doença de Parkinson, Doença de Wilson e etc, como exemplifica o quadro 4.

Quadro 4 – Diagnóstico diferencial dos movimentos anormais

PADRÕES DE MOVIMENTO OBSERVADOS	
ACATISIA	Inquietação motora (necessidade desagradável de se mover), geralmente nos membros inferiores.
COREIA / BALISMO	Movimentos involuntários, não intencionais, hipercinéticos, arrítmicos, assimétricos, súbitos e breves, geralmente afetando os membros e a face. O balismo consiste em movimentos extremamente violentos, involuntários de grande amplitude, sendo uma forma grave de coreia.
DISCINESIA	Movimentos coreiformes involuntários, estereotipados e não supressíveis.
DISTONIA	Contração tônica sustentada que progride para posturas anormais, compreendendo geralmente movimentos de torção.
ESPASMO	Movimentos estereotipados e prolongados envolvendo o mesmo grupo de músculos.
MIOCLONIA	Contrações breves e súbitas (como choques elétricos), que podem ser repetitivos e rítmicos.
TIQUE	Vocalizações ou movimentos involuntários, rápidos, não-rítmicos e estereotipados.
TREMOR	Oscilação rítmica sobre um ponto ou posição envolvendo uma ou mais partes do corpo.

Fonte: Adaptado de (SCHLAGGAR; MINK, 2003; JUMMANI; COFFEY, 2017)

Cath *et al.* (2011) apontam que as características que distinguem os tiques de outros distúrbios do movimento -com exceção da acatisia-, são (1) a capacidade de suprimi-los por um tempo, e (2) a capacidade do paciente em manifestar tiques como um movimento (parcialmente) voluntário para aliviar uma tensão interna ou uma sensação premonitória. Essas características podem ser úteis para auxiliar a se

diferenciar a ST de outros distúrbios do movimento que tipicamente não são supressivos (figura 1).

A ST deve ser diferenciada das condições onde as alterações no movimento são característica marcante, como: Coreia de Sydenham, sendo a manifestação neurológica da febre reumática, caracterizada por movimentos involuntários, instabilidade emocional e diminuição do tônus muscular; Doença de Huntington, caracterizada clinicamente pela presença de coreia progressiva, comprometimento cognitivo e perturbações psiquiátricas; Doença de Parkinson, tipicamente um distúrbio desenvolvido numa fase tardia da vida, caracterizada por bradicinesia, rigidez e tremor em repouso; Doença de Wilson, um distúrbio autossômico recessivo relacionado ao metabolismo do cobre, onde o paciente apresenta anormalidades hepáticas e sintomas neurológicos como demência precoce, distúrbios de humor e asterixis (tremor das mãos); e neuroacantocitose, um distúrbio de movimento raro marcado por atrofia e fraqueza muscular progressiva, declínio cognitivo, coreia e acantocitose (eritrócitos com protruções em forma de espículas) (SPINA, 2008; GIL-MOHAPEL; REGO, 2011; JUNG; DANEK; WALKER, 2011; JUMMANI; COFFEY, 2017; WU *et al.*, 2017; HUSTER, 2018).

Segundo Oliveira e Massano (2012) exames complementares raramente são necessários para o diagnóstico da ST, salvo em casos onde há alterações de movimentos além de tiques e/ou quando há suspeita de tiques secundários. De qualquer forma, é sensato que o clínico solicite um estudo de cobre e ceruloplasmina, a fim de rastrear a Doença de Wilson, caso haja a suspeita, pois estatisticamente a doença possui um mau prognóstico se não corretamente tratada. Além disso, o médico pode solicitar a pesquisa de acantócitos em esfregaço sanguíneo a fim de diagnosticar neuroacantocitose, se ainda houverem dúvidas referente ao diagnóstico.

Dessa forma, exames adicionais podem não ter utilidade para confirmar o diagnóstico de ST, no entanto possuem grande aplicabilidade no diagnóstico diferencial, visto que eles colaboram para a exclusão de outros distúrbios que possuem sintomas semelhantes aos da ST (TEIXEIRA *et al.*, 2011).

Figura 1 – Árvore decisória para o diagnóstico diferencial da ST



Fonte: Adaptado de (CATH *et al.*, 2011)

4.2 Transtorno Obsessivo-Compulsivo

4.2.1 Histórico

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é uma condição neuropsiquiátrica crônica representada por um grupo diverso de sintomas que incluem pensamentos intrusivos, rituais, preocupações e compulsões. Essas obsessões ou compulsões recorrentes causam sofrimento grave ao paciente. Elas consomem tempo e interferem significativamente em sua rotina normal, em seu funcionamento ocupacional, em atividades sociais ou nos relacionamentos afetivos. Por conta disso, a OMS classificou o TOC entre as dez condições clínicas mais incapacitantes em todo o mundo (PERIN *et al.*, 2013; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

As obsessões são eventos mentais, caracterizados por pensamentos repetitivos, intrusivos e indesejados, ideias ou impulsos que muitas vezes levam a um aumento acentuado da ansiedade ou de angústia no indivíduo. Diferentemente das obsessões, compulsões são comportamentos conscientes, padronizados e recorrentes, que são realizados em resposta a obsessões. Alguns pacientes podem apresentar apenas obsessões ou apenas compulsões, mas na maioria dos casos obsessões e compulsões ocorrem concomitantemente (GRAY, 2007; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Não há provavelmente nenhuma outra doença psiquiátrica que tenha passado por uma evolução mais fascinante em sua conceituação durante os tempos contemporâneos do que o TOC. Apenas nos últimos 30 anos, a mudança na percepção e tratamento do TOC tem sido dramática. Na verdade, esse processo ainda está em andamento, à medida que a psiquiatria se aproxima cada vez mais de um modelo multidimensional desse transtorno (HUDAK, 2011).

Sumariamente, até 1850 os fenômenos obsessivo-compulsivos foram considerados uma variante da antiga noção de insanidade. Por volta dessa época, eles se tornaram uma doença separada: primeiro, como um membro da velha classe das neuroses; depois, brevemente, como uma variante da recém-formada noção de psicose; e finalmente, como uma neurose propriamente dita. Essas mudanças refletiram mudanças teóricas na definição das grandes categorias psiquiátricas. Depois de 1860, hipóteses causais orgânicas para o TOC incluíam disfunções do sistema nervoso autônomo e suprimento de sangue cortical. Hipóteses psicológicas

sugeriram que o TOC poderia ser resultado de comprometimento volitivo, intelectual ou emocional, o último dos quais predominou após 1890 (BERRIOS, 1989).

Embora existam descrições anteriores de sintomas de TOC na literatura, o termo foi inicialmente descrito como "*zwangsvorstellung*" ("obsessão", em tradução livre) pelo psiquiatra alemão Carl Westphal, no final do século XIX. No início do século seguinte, Pierre Janet foi o primeiro a fornecer descrições clínicas do TOC em *Les Obsessions et la Psychasthénie* (As Obsessões e a Psicastenia, tradução nossa). Em paralelo, alguns estudiosos franceses da época, como Jean-Martin Charcot, Henry Meige e o próprio Gilles de la Tourette fizeram importantes contribuições para o estudo da psiquiatria ao abordar aspectos clínicos da *possessão demoníaca* (YARYURA-TOBIAS; NEZIROGLU, 1997; STEIN; LOCHNER, 2017).

Postulava-se que indivíduos *possuídos por demônios* demonstravam comportamentos caracterizados por atos repetitivos, como gritos, tremores, xingamentos, obsessões pecaminosas e movimentos involuntários, semelhantes aos sintomas observados no TOC, ST, histeria de conversão, doença maniaco-depressiva e epilepsia. Dessa forma, eles tentavam explicar quantos desses pensamentos e comportamentos eram mais sintomas de doença do que manifestações *demoníacas* (YARYURA-TOBIAS; NEZIROGLU, 1997).

Na virada do século XX, Freud postulou que as obsessões eram respostas psicológicas defensivas a impulsos inconscientes. As teorias de Freud sobre o papel do inconsciente nos sintomas obsessivo-compulsivos foram particularmente influentes na prática clínica no início do século XX, assim como sua descrição de um espectro de sintomas que variava de traços de personalidade obsessivo-compulsivos, neurose obsessivo-compulsiva e psicose obsessivo-compulsiva (STEIN; LOCHNER, 2017).

Como resultado, durante a maior parte das décadas seguintes, o TOC foi pensado como sendo resultante de conflitos inconscientes não resolvidos. Durante muito tempo, atribuiu-se a culpa desse transtorno exclusivamente aos pais, por supostamente fazerem com que as crianças passassem por um "treinamento higiênico excessivamente rigoroso". É importante notar, no entanto, que um modelo de doença não deve simplesmente apresentar uma teoria que na superfície parece explicar uma doença, mas também deve prever um tratamento correspondente (HUDAK, 2011).

Em meados do século XX, entretanto, houve um grande avanço na pesquisa do TOC. Relatos de casos indicaram que o antidepressivo tricíclico, clomipramina, mostrou-se eficaz para a condição e ensaios clínicos randomizados confirmaram a eficácia desse medicamento. A introdução de terapia comportamental e dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) para o tratamento do TOC foi um grande avanço adicional. A descoberta de que o TOC é caracterizado por padrões únicos de ativação no cérebro, e que ambas as intervenções (farmacológica e psicoterápica) ajudaram a normalizar a neuroanatomia funcional dos indivíduos com TOC, deu um impulso significativo para pesquisa sobre essa condição (STEIN; LOCHNER, 2017).

4.2.2 Epidemiologia

Em contraste com a extensa literatura publicada sobre o TOC, a prevalência desse transtorno na população não é bem compreendida. Essas estimativas variam consideravelmente entre as pesquisas, talvez em parte refletindo limitações na metodologia e inconsistências entre o diagnóstico leigo e clínico. As estimativas de prevalência também foram tipicamente relatadas apenas para a síndrome completa, apesar da necessidade de informações sobre a prevalência de sintomas obsessivo-compulsivos subsindrômicos (RUSCIO *et al.*, 2010).

Contudo, estudos epidemiológicos recentes e de maior dimensão encontraram taxas de prevalência de aproximadamente 1% na população. No *British National Psychiatric Morbidity Survey* de 2000, por exemplo, a prevalência de TOC em 8.580 adultos foi de 1,1%; na *Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study*, a prevalência atual foi de 0,9% entre 7.076 participantes; e no *National Comorbidity Survey*, a taxa de prevalência para TOC entre 2.073 adultos entrevistados foi de 1,2%. Como citado anteriormente, as estimativas de prevalência sofrem variações geográficas; na cidade de São Paulo, por exemplo, uma maior prevalência foi encontrada, totalizando 3,9% dos indivíduos em estudo (FONTENELLE; MENDLOWICZ; VERSIANI, 2006; TORRES *et al.*, 2006; DE BRUIJN *et al.*, 2010; RUSCIO *et al.*, 2010; ANDRADE *et al.*, 2012).

Em pesquisa mais recente, Vivan (2013) encontrou uma prevalência para TOC de 3,3% em adolescentes de 14 a 17 anos, ao avaliar 2.323 alunos de uma escola de ensino médio na região sul do Brasil. Em outra pesquisa brasileira, conduzida por

Alvarenga *et al.* (2015), observou-se que das 9.937 crianças estudadas, 14,7% delas apresentavam sintomas obsessivo-compulsivos, que pioravam com a idade. Cordioli (2014) aponta que aproximadamente 1 em cada 40-60 pessoas manifesta o TOC durante a vida, e estima que essa condição acometa de 3 a 4 milhões de indivíduos apenas no Brasil.

De acordo com Del-Porto (2001) e Mathis *et al.* (2011), no que diz respeito à diferença de prevalência entre os sexos, observa-se uma distribuição homogênea: estudos em adultos relatam distribuição praticamente igual entre os sexos, com uma discreta preponderância feminina. Contudo, é interessante salientar que os indivíduos do sexo masculino apresentam início precoce de sintomas obsessivo-compulsivos, como aponta um estudo realizado por Lijster *et al.* (2017), dessa forma, a prevalência em amostras pediátricas mostra-se maior em meninos.

Quanto à idade de início dos sintomas, é descrito em literatura que o início do transtorno pode ocorrer na primeira infância e adolescência, em alguns casos até aos 2 anos de idade. Entretanto, sabe-se que a idade média de início compreende os 20 anos. Como mencionado anteriormente, os homens geralmente apresentam uma idade um pouco menor de início dos sintomas (19 anos), enquanto as mulheres apresentam os sintomas por volta dos 22 anos (GINSBERG; MORRISON; PULIAFICO, 2017; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Quando o TOC não é tratado, seu curso é, em geral, crônico, frequentemente com aumento e diminuição na intensidade dos sintomas. Alguns indivíduos têm um curso episódico, e uma minoria tem um curso de deterioração, isto é, piora dos sintomas. Sem tratamento, as taxas de remissão em adultos são baixas (p. ex., 20% para aqueles reavaliados 40 anos depois). O início na infância ou na adolescência pode fazer o TOC permanecer durante a vida inteira (APA, 2013).

O TOC é mais prevalente em caucasianos do que crianças afro-americanas em amostras clínicas (o que pode refletir o recrutamento limitado de famílias de minorias em estudos), mas as taxas são comparáveis na idade adulta. Além disso, embora a expressão dos sintomas possa variar com base nas diferenças culturais, as diferenças de gênero, a comorbidade e a idade de início do TOC são semelhantes entre as culturas (APA, 2013; GINSBERG; MORRISON; PULIAFICO, 2017).

4.2.3 Etiologia

4.2.3.1 Hipótese genético-familiar

Uma grande quantidade de evidências na literatura sugere que o aparecimento do TOC seja resultante de uma transmissão hereditária. Demonstrou-se que familiares de probandos com TOC têm uma probabilidade maior de apresentar características de TOC do que famílias de probandos-controle. Estudos familiares controlados identificaram um risco de recorrência notavelmente consistente de 23% para TOC em parentes de primeiro grau (NESTADT *et al.*, 2000; HANNA *et al.*, 2005; ROSÁRIO-CAMPOS *et al.*, 2005).

Em um dos maiores e mais bem elaborados estudos com gêmeos, conduzido por van Grootheest *et al.* (2005), apresentou-se mais de 70 anos de pesquisa de gêmeos sobre o TOC e pôde-se concluir que, em crianças, os sintomas obsessivo-compulsivos são hereditários, com influências genéticas na faixa de 45% a 65%. Em adultos, o estudo sugeriu uma influência genética que variava de 27% a 47%.

Fornaro *et al.* (2009) apontam que algumas famílias têm pelo menos quatro gerações sucessivas com casos evidentes de TOC. Como os membros da família poderiam ter "aprendido" esses comportamentos de outros parentes, a presença do TOC através das gerações, *a priori*, não é suficiente para provar definitivamente o caráter hereditário. No entanto, sucessivos membros da família muitas vezes têm obsessões e compulsões diferentes, sugerindo que os sintomas não são fruto de aprendizado comportamental. O que parece ser herdado é a capacidade de responder a experiências comuns de vida com obsessões e compulsões.

4.2.3.2 Hipótese autoimune

Assim como ocorre na ST, tem havido um crescente interesse dos pesquisadores em determinar uma possível ligação entre infecções por *Streptococcus* e o TOC em crianças. Os dados disponíveis apoiam um modelo no qual os genes relacionados ao TOC conferem suscetibilidade a indivíduos que, expostos a certos ambientes, exibem sintomas característicos do transtorno (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

O gênero *Streptococcus* compreende um grupo de bactérias capazes de causar uma ampla variedade de doenças em seres humanos. Um tipo específico de

estreptococo, chamado *Streptococcus pyogenes*, desencadeia, em indivíduos susceptíveis, erisipela, faringite e em uma parcela dos infectados, Febre Reumática (FR). Caso não haja devida intervenção, a FR pode evoluir para um quadro conhecido como Coreia de Sydenham (CS). A CS é resultado de uma reação neurológica tardia da FR, caracterizada por movimentos coreiformes, fraqueza e hipotonia de diferentes grupos musculares (HOUNIE; MIGUEL, 2012; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

O que levou os pesquisadores a suspeitar dessa conexão, foi a observação de que pacientes com FR com ou sem CS apresentavam um aumento significativo da prevalência de sintomas obsessivo-compulsivos e TOC. Inicialmente, esses achados foram relatados em crianças durante uma fase ativa da FR. Estudos subsequentes revelaram a presença de sintomas obsessivo-compulsivos em adultos com história prévia de FR (não ativa), sugerindo que a infecção estreptocócica pode desencadear o TOC, persistente por toda a vida, independentemente da FR estar ativa ou não (MERCADANTE *et al.*, 2000; HOUNIE *et al.*, 2004a; ALVARENGA *et al.*, 2006; ALVARENGA *et al.*, 2009).

Em um estudo de famílias recente, observou-se que os sintomas obsessivo-compulsivos eram mais prevalentes em parentes de primeiro grau de indivíduos com FR, quando comparado ao grupo-controle. Além disso, dois polimorfismos na região promotora do gene do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) têm sido associados tanto ao TOC quanto à FR, o que é um achado relevante, pois o TNF- α é uma citocina pró-inflamatória envolvida na FR e várias outras doenças autoimunes, sugerindo que tanto os transtornos obsessivo-compulsivos quanto a FR compartilham uma vulnerabilidade genética comum (HOUNIE *et al.*, 2007; HOUNIE *et al.*, 2008).

Por fim, Hounie e Miguel (2012) apontam que as infecções estreptocócicas podem ter um efeito aditivo, que, aliado a outros genes de predisposição para transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, desencadeiam essas manifestações psiquiátricas, e reforçam que são necessários mais estudos para provar a hipótese da etiologia autoimune do TOC.

4.2.3.3 Hipótese comportamental

A teoria comportamental para o TOC postula que as obsessões são estímulos condicionados. Através do condicionamento, um estímulo originalmente neutro torna-se um estímulo de ansiedade condicionado, para o qual a pessoa passa a desenvolver respostas de fuga e esquiva. Essas respostas, através de sua eficácia na redução da ansiedade original, são fortalecidas e mantidas ao longo do tempo. Em outras palavras, um estímulo neutro torna-se um estímulo de medo condicionado através de processos clássicos de condicionamento, e esse medo é então mantido via reforço negativo (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Para ilustrar melhor esse modelo, Lack *et al.* (2015) oferecem o caso de "Mark". Mark não está inicialmente incomodado, com medo ou preocupado ao ver um símbolo de uma cruz invertida (um estímulo neutro). Em dado momento, depois que Mark desenhou este símbolo, seu pai gritou com ele, por estar fazendo um símbolo "blasfemo" ou "maligno". Esse estímulo anteriormente neutro (a cruz invertida) serve então como um sinal de que algo assustador ocorrerá, fazendo com que ele se torne um estímulo de medo condicionado. Mark, através da educação religiosa, aprendeu a orar e pedir perdão quando agisse de maneira "pecaminosa". Na próxima vez que Mark viu ou acidentalmente desenhou o símbolo, ele orou por perdão.

Depois que o medo condicionado se instala, os rituais se desenvolvem para reduzir ou evitar o sofrimento. No caso de Mark, esses rituais (comportamentos compulsivos – no caso, orações) persistem e se tornam excessivos porque amenizam temporariamente a angústia associada aos pensamentos obsessivos por meio do condicionamento operante, especificamente via reforço negativo (LACK *et al.*, 2015; LEWIN; PIACENTINI, 2017).

Este ciclo de condicionamento e respostas fornece certa explicação para a formação de comportamentos ritualísticos associados ao aspecto compulsivo do TOC. No entanto, não é suficiente para explicar todos os aspectos do transtorno, particularmente a natureza das obsessões. Independentemente disso, a teoria comportamental mostra-se útil uma vez que dá subsídios para um melhor entendimento acerca da manutenção de muitos sintomas do TOC, além de fornecer bases para a intervenção através da terapia cognitivo comportamental (LACK *et al.*, 2015; LEWIN; PIACENTINI, 2017).

4.2.3.4 Hipótese cognitiva

De acordo com Lack *et al.* (2015), a hipótese cognitiva do TOC se baseia na ideia de que nos indivíduos obsessivos-compulsivos, as obsessões são formadas a partir de preocupações exageradas sobre eventos normais e uma expectativa extraordinariamente alta de consequências negativas desses eventos normais. Teoriza-se que as obsessões começam com um pensamento normal e intrusivo, que interage com um sistema de crenças mantido pelo indivíduo de tal maneira que causa desconforto ou ansiedade acentuados. Essa ansiedade é combinada, em seguida, com um maior senso de responsabilidade e autoculpa.

Tentativas de neutralizar pensamentos intrusivos (obsessões) por meio de rituais (compulsões) facilitam a confirmação dos medos do paciente e proporcionam a disseminação da ansiedade. As interpretações cognitivas mais comuns incluem a fusão do pensamento com a ação (por exemplo, pensar em algo ruim é o mesmo que fazê-lo) e exagerar a responsabilidade por potenciais consequências de uma ação não realizada (por exemplo, “se eu não lavar minhas mãos e alguém ficar doente como resultado, então é minha culpa”) (LEWIN; PIACENTINI, 2017).

Todos apresentam pensamentos intrusivos surgindo na mente em algum momento, e para a maioria, se manifestam diariamente. Embora a maioria das pessoas simplesmente descarte este pensamento intrusivo e não preste atenção nele, algumas pessoas não o fazem. Para ilustrar essa teoria, Lack *et al.* (2015) utilizaram novamente o caso de Mark. Mark foi criado em um ambiente cristão fundamentalista e acreditava que pensamentos negativos e intrusivos não ocorriam naturalmente, mas eram colocados em sua cabeça por *demônios*. Então, quando o pensamento de “eu deveria desenhar uma cruz invertida nesta bíblia” aparece em sua mente, Mark não apenas descarta isso com um contra-pensamento de “hum, isso é estranho”, mas ao invés disso se concentra nele, coloca ênfase especial (por exemplo, “eu tive esse pensamento, então deve ser algo que eu realmente queira fazer”), e se preocupa com as implicações do pensamento (por exemplo, “eu vou para o inferno por causa desse pensamento porque eu realmente sou uma pessoa má”). Essa ansiedade sobre os pensamentos resulta em altos níveis de angústia e preocupação em pessoas com TOC em resposta às suas obsessões (LACK *et al.*, 2015).

Semelhante à teoria comportamental, a teoria cognitiva não explica, isoladamente, a etiologia do TOC. É provável que a teoria do reforço cognitivo mantenha e expanda os sintomas obsessivo-compulsivos em indivíduos com propensão biológica ao desenvolvimento de TOC (LEWIN; PIACENTINI, 2017).

4.2.3.5 Hipótese serotoninérgica

Mesmo que as hipóteses comportamental e cognitiva acima descritas tenham excelente poder explicativo e tenham levado ao desenvolvimento de tratamentos altamente eficazes, elas certamente não explicam completamente porque um indivíduo desenvolve TOC. Para ajudar a elucidar o transtorno, pesquisadores ao redor do mundo têm realizado enorme esforço na tentativa de explorar fatores biológicos no desenvolvimento do TOC (LACK *et al.*, 2015).

Os muitos ensaios clínicos que foram conduzidos sustentam a hipótese de que a desregulação da serotonina (5-HT) está envolvida na formação e/ou manutenção de sintomas de obsessões e compulsões no transtorno. O sistema serotoninérgico é considerado um candidato principal na investigação do TOC, pois a farmacoterapia mais eficaz para o transtorno se baseia justamente no uso de ISRS e consequente aumento da concentração do neurotransmissor na fenda sináptica (MURPHY *et al.*, 2013).

A literatura aponta que embora os transtornos depressivos pareçam ser bem manejados por meio de terapia com antidepressivos tricíclicos (bloqueadores da recaptação de monoaminas no terminal pré-sináptico, principalmente norepinefrina [NE] e 5-HT) e inibidores da monoamina oxidase (bloqueadores das enzimas de degradação MAO-A e MAO-B, responsáveis por metabolizar majoritariamente NE e dopamina [DA]) estes não se mostram eficazes no tratamento do TOC, sugerindo que a 5-HT seja, de fato, o neurotransmissor-chave da condição (PAGE *et al.*, 2004; AGUIAR *et al.*, 2011; MURPHY *et al.*, 2013).

Os receptores 5-HT_{1D} têm sido considerados os mais importantes receptores implicados no TOC. Como os ISRS reduzem a sensibilidade do receptor 5-HT_{1D} em relação aos agonistas após uso prolongado, levantou-se a hipótese de que esse subtipo de receptor estaria supersensível no TOC. Como decorrência, haveria menor

liberação de 5-HT na via serotoninérgica mesoestriatal, com redução da concentração sináptica de 5-HT no núcleo estriado. Evidência adicional sugerindo possível envolvimento do sistema serotoninérgico, veio de estudos que demonstraram que a ativação do receptor 5-HT_{2C} parece induzir o comportamento de *self-grooming* (ato de esfregar, coçar e lambear certas partes do corpo, com intuito realizar limpeza e manutenção) em ratos. Além disso, observa-se que alguns agonistas do receptor de 5-HT_{2C} como a metaclofenilpiperazina podem exacerbar os sintomas obsessivo-compulsivos (ERZEGOVESI *et al.*, 2001; GRAEFF, 2001; GRÁF, 2006; KREISS *et al.*, 2013).

Diversos autores salientam que embora a eficácia dos ISRS sugira um papel do sistema serotoninérgico no TOC, a função exata da serotonina ainda não está clara. Levanta-se o seguinte questionamento: O sistema serotoninérgico está implicado na etiologia, fisiopatologia ou apenas no tratamento do TOC? Os fármacos serotoninérgicos compensam uma anormalidade fundamental do sistema serotoninérgico, ou modulam um sistema serotoninérgico intacto para compensar outro mecanismo de neurotransmissão? Para que haja a devida elucidação desses pontos, espera-se que as pesquisas em neurobiologia evoluam à medida que a ciência avança (KAY; TASMAN, 2002; VAN DIJK; KLOMPMAKERS; DENYS, 2008).

4.2.4 Características clínicas

Como brevemente mencionado, as obsessões e compulsões são as características essenciais do TOC. Obsessões são basicamente, pensamentos ruins, ideias, medos, dúvidas ou imagens mentais indesejáveis, recorrentes e persistentes, geralmente desencadeadas por situações triviais. Uma ideia se impõe com insistência e de forma intrusiva na percepção consciente do indivíduo, sendo muitas vezes até assustadora (HOUNIE; MIGUEL, 2012; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Primeiramente é importante destacar a diferença sutil entre um pensamento repetitivo e um pensamento obsessivo. Uma ideia ou pensamento obsessivo é caracterizado por conteúdo incômodo que, por repetição torna-se aversivo, causando um considerável incômodo na pessoa. Quanto mais agradável um pensamento, mesmo que repetitivo, menor a probabilidade de que seja uma ideia obsessiva (TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013).

Hounie e Miguel (2012) apontam que embora o indivíduo tenha plena ciência de que suas obsessões são produto de sua mente, o fato de serem perseverantes e de não se conseguir afastá-las da mente, causa estranhamento. Ironicamente, alguns autores acreditam que é exatamente o esforço voluntário para afastar tais ideias que acaba tornando-as repetitivas, uma vez que o indivíduo dá muito mais importância a elas.

Tendo em vista o quadro exposto acima, é evidente que os pensamentos obsessivos acarretam um mal-estar significativo no paciente. Usualmente, esse incômodo é manifestado na forma de ansiedade, fazendo com que o paciente inclusive apresente sintomas físicos, como taquicardia, falta de ar, tremores, tontura ou enjoo. Com o intuito de diminuir esse mal-estar, os pacientes desenvolvem certos comportamentos que inicialmente parecem funcionar, as chamadas compulsões (TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013).

Torres, Shavitt e Miguel (2013) apontam ainda que, embora as compulsões sejam cansativas e geralmente ilógicas, os pacientes preferem realizá-las. O indivíduo na maioria das vezes opta pelas compulsões, pois em sua mente, caso não as execute, consequências negativas virão. Nessa vertente, Cordioli (2014) destaca que as obsessões são fenômenos involuntários, enquanto que as compulsões, a princípio, podem ser executadas pelo indivíduo ou não, possuindo caráter voluntário.

Uma vez que a compulsão é realizada, sucede-se uma sensação de alívio e redução significativa da ansiedade. Entretanto, o alívio sentido é apenas passageiro, visto que, em pouco tempo, outros pensamentos intrusivos e obsessivos irão surgir, reforçando a necessidade do paciente em realizar uma compulsão. Configura-se, portanto, um círculo vicioso, como ilustra a figura 2 (TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013).

Figura 2 – Ciclo sintomático do TOC

Fonte: Adaptado de (PENZEL, 2017)

É descrito na literatura que a forma com a qual os sintomas obsessivo-compulsivos se apresentam é heterogênea em crianças e adultos. Essas diferenças provavelmente refletem um conteúdo apropriado aos diferentes estágios do desenvolvimento (p. ex., taxas mais altas de obsessões sexuais e religiosas em adolescentes do que em crianças; taxas mais altas de obsessões por danos [p. ex., medo de eventos catastróficos, como doença ou a própria morte ou de pessoas amadas] em crianças e adolescentes do que em adultos). Além disso, a heterogeneidade também é resultado do perfil intelectual, valores, princípios e cultura do paciente (YARYURA-TOBIAS; NEZIROGLU, 1997; APA, 2013).

Cordioli (2014) e Sadock, Sadock e Ruiz (2017) apontam que, assim como ocorre na ST, os sintomas tendem a ter curso diferente durante a vida, além de apresentarem flutuações em sua intensidade. De qualquer forma, o TOC possui cinco padrões principais de sintomas obsessivo-compulsivos, a saber: 1. Contaminação/limpeza; 2. Dúvidas e verificações; 3. Simetria/ordem; 4. Pensamentos repugnantes e 5. Acumulação compulsiva, melhor descritos nos tópicos a seguir.

1. Contaminação, lavagens excessivas e evitações

Os pensamentos e medos de estar contaminado provavelmente constituem os sintomas mais conhecidos (e mais clichês) do TOC. Parece não haver quase nenhum limite para a lista de coisas que podem ser vistas como contaminantes –excrementos e secreções corporais, sangue, sêmen, lixo, radioatividade, vidro quebrado, substâncias oleosas ou pegajosas, pessoas que parecem fisicamente doentes, comida estragada e etc. Além disso, os medos associados podem ser muito específicos, como por exemplo contrair HIV (TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013; PENZEL, 2017).

Embora o medo de contrair uma doença ou de ser envenenado conduza esse grupo de obsessões, nota-se que alguns pacientes estão lidando mais com sentimentos de nojo e repulsa do que com medo de sofrer danos. Um ponto chave nesse padrão de sintomas, é que o paciente avalia de maneira distorcida a possibilidade de contaminação própria, e se mostra bastante preocupado inclusive, em “espalhar” a contaminação ou doença para outras pessoas. Esse medo constante de uma contaminação iminente acarreta sentimentos incessantes de culpa no indivíduo, piorando o quadro (CORDIOLI, 2014; PENZEL, 2017).

Como consequência direta dessas obsessões, têm-se as compulsões correspondentes: os pacientes lavam demasiadamente as mãos, utensílios domésticos, objetos ou a roupa, trocam de roupa várias vezes ao dia, tomam banhos repetidos e demorados, usam de forma exagerada sabonetes, álcool e detergentes. Além disso, evitam o contato direto com objetos tocados por outras pessoas, como maçanetas, *mouse*, teclado de computador e até mesmo objetos pessoais como chaves, bolsas e cartões de crédito. Usualmente os pacientes com TOC lavam e desinfetam objetos de maneira exaustiva, repetidas vezes (CORDIOLI, 2014).

Diferentemente do que se possa pensar, os rituais de limpeza se mostram deveras improdutivos e, paradoxalmente, o ambiente familiar dos pacientes tende a ser até bem sujo e desordenado, enquanto que alguns objetos (como copos, por exemplo) podem estar impecável e exageradamente limpos. É claro que, além da perda de tempo e do prejuízo econômico, podem ocorrer problemas secundários ao uso indiscriminado de álcool e detergentes, como ressecamento da pele, dermatites

e até lesões por fungos, em especial sob as unhas (TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013; CORDIOLI, 2014).

2. Dúvidas, intolerância a incerteza e verificações

A dúvida obsessiva experimentada por muitos pacientes com TOC é diferente das dúvidas comuns que atravessam a mente de uma pessoa saudável. Trata-se de dúvidas elevadas a um nível extremo: extremamente intrusivas, implacáveis e poderosas. Quase nada parece estar isento de ser questionado. As dúvidas podem ter relação com os aspectos mais básicos (se desligou o gás ou o ferro de passar, se fechou as portas e janelas, se o despertador está de fato programado, se tal documento está na bolsa), até mesmo os aspectos fixos de suas vidas e comportamentos: se estão ou não vivos, se estão realmente conscientes, se suas experiências são reais ou apenas sonhos ou se sua orientação sexual mudou (TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013; PENZEL, 2017).

De acordo com Cordioli (2014), as dúvidas são sucedidas pelas verificações, uma vez que o paciente precisa ter a certeza de que a possibilidade de algum dano ou ameaça foi reduzida ou totalmente eliminada. O autor aponta que as situações mais críticas são aquelas onde o paciente se sente responsável por falhas que desencadeariam situações como roubo, incêndio, inundação, morte ou prisão. É evidente que, nesses casos, o impulso de verificar torna-se acentuado. Nessa vertente, Torres, Shavitt e Miguel (2013) dão exemplos reais de compulsões de verificação sofridas por pacientes:

“Uma paciente que morava sozinha, cansada de ir e voltar à cozinha à noite, habituou-se a se sentar por meia hora em frente ao fogão olhando atentamente aos botões antes de se deitar. Outra preferia levar o ferro na bolsa, para não se atrasar para o trabalho. Um paciente perdia tanto tempo à noite checando se o portão de sua garagem estava trancado, que acabava se expondo de fato ao risco de ser assaltado [...]” (TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013, p. 34-35).

Penzel (2017) reforça que às vezes, as informações que o paciente procura podem, de forma paradoxal, levantar novas questões e dúvidas que não foram pensadas em primeiro lugar, e servem apenas para piorar o problema. Como

resultado, as vidas de muitos doentes tornam-se centradas em torno da certeza de que algo negativo não aconteceu, não está acontecendo ou não acontecerá no futuro. Atingir essa certeza pode assumir uma prioridade tão grande que supera qualquer outra responsabilidade e problema na vida de um indivíduo e, em casos mais extremos, pode limitar severamente sua capacidade de realizar até funções mais básicas.

3. *Ordem, simetria, sequência ou alinhamento*

As pessoas com TOC que tendem a se preocupar com a ordem e a exatidão estão propensas a se envolver em comportamentos compulsivos que incluem arranjos repetitivos, organização ou alinhamento de objetos até que certas condições sejam satisfeitas ou o resultado final pareça correto. Esses indivíduos são comumente referidos como perfeccionistas devido à sua necessidade de organizar e ordenar com precisão e exatidão (PENZEL, 2017).

Uma característica comumente observada em indivíduos com rituais de simetria e ordenação é que suas compulsões não são realizadas no intuito de diminuir a ansiedade, como tipicamente observado em indivíduos com outros perfis fenomenológicos do TOC. Em contraste com os indivíduos cujos sintomas do TOC visam prevenir ou evitar danos, aqueles com compulsões de simetria, ordenação e organização geralmente não relatam as consequências temidas de não se envolverem em seus rituais. Vários médicos documentaram que esses pacientes frequentemente descrevem seu comportamento como sendo exclusivamente destinado a reduzir sentimentos de insatisfação, desconforto ou insuficiência associados à percepção de que as coisas não estão certas (COLES; PIETREFESA, 2008; TIMPANO *et al.*, 2016).

Cordioli (2008) aponta alguns comportamentos comuns desse grupo de pacientes, incluindo: necessidade de alinhar papéis, objetos, livros e roupas em certa ordem para que estejam no lugar certo; geralmente perturbação se certas coisas não estão simétricas: quadros na parede, laços do pacote de presentes, laços do cadarço dos sapatos, os lados da colcha da cama, as cadeiras ao redor da mesa, as roupas no corpo; alinha de forma exagerada os pratos e os talheres na mesa ou a comida no prato; sente-se obrigado a seguir determinada sequência ao chegar em casa, tomar banho ou deitar e etc., devendo respeitar uma ordem específica de eventos.

Cordioli (2014) dá o exemplo de uma paciente que se obrigava a fazer sempre o mesmo trajeto ao entrar no edifício e em seu apartamento: passar entre duas colunas e, depois, no apartamento, repassar na mesma ordem todas as peças da casa. Timpano *et al.* (2016) exemplificaram o caso de uma mulher, que no ápice de seus sintomas obsessivo-compulsivos, se sentia forçada a deixar o telefone tocar continuamente sem atender -até 40 vezes- até sentir que o tom do toque era “perfeito” para seus ouvidos.

É importante frisar que existe uma diferença notável entre apreciar ordem e capricho e a instalação e manutenção de rituais compulsivos. Estabelecer uma rotina para limpeza e organização da casa, por exemplo, faz-se importante pois objetos em ordem são visualmente mais agradáveis, além de facilitarem a vida dos indivíduos. Em contrapartida, compulsões de simetria e ordenação são vistas como perda de tempo (TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013).

4. *Pensamentos repugnantes*

Além dos sintomas citados acima, uma grande parcela dos pacientes refere pensamentos constantes de conteúdo agressivo, sexual e religioso, que podem ocorrer concomitantemente ou não. As obsessões de conteúdo *agressivo*, tipicamente envolvem pensamentos que o indivíduo deseja deliberadamente causar a morte ou ferimentos aos outros ou agir de outras formas antissociais (como quebrar coisas, gritar obscenidades ou tirar a roupa) e, dada uma chance, o fará. Os pensamentos podem surgir como imagens mentais recorrentes. Embora estes não sejam "pensamentos" em um sentido restrito, tais imagens angustiantes e intrusivas são, todavia, categorizadas como obsessões (e não devem ser confundidas com alucinações) (PENZEL, 2017).

Ainda de acordo com Penzel (2017), os pensamentos violentos mais comuns incluem: empurrar pessoas de lugares altos, empurrá-las em frente a trens ou outros veículos, envenenar, esfaquear e mutilar pessoas com facas ou outros objetos pontiagudos. Além disso, é comum que pacientes tenham a ideia constante de estrangular, atirar e atropelar pessoas. Ressalta-se que não existem alvos específicos para esses pensamentos, podendo ser direcionados a familiares e amigos, animais de estimação ou até estranhos. Muitos pacientes relatam que se sentem

particularmente ansiosos na presença de alguém menor e/ou mais fraco que eles, como crianças ou pessoas idosas.

Visto que essas ideias são claramente desagradáveis, os pacientes adotam contramedidas (compulsões), sendo as mais comuns: esconder facas, evitar passar perto de pedestres, checar a sacola várias vezes para ver se não há veneno, refazer várias vezes o trajeto no trânsito e até descer na calçada para se certificar de que não atropelou nenhum pedestre (CORDIOLI, 2014).

Não bastasse as ideias agressivas, pensamentos ou imagens mentais de conteúdo *sexual* inaceitável também afligem muitos pacientes com TOC. Estes pensamentos tendem a se concentrar no paciente cometendo ou tendo cometido atos sexuais considerados tabus, inapropriados e/ou criminosos. Os alvos desses pensamentos podem ser os próprios filhos do paciente, pais, estranhos, animais ou até objetos inanimados. Além disso, as obsessões sexuais podem atingir a esfera religiosa e pensamentos blasfemos podem surgir (PENZEL, 2017).

Por fim, fechando o grupo de pensamentos repugnantes, tem-se aqueles com conteúdo *religioso*, que assim como os outros pensamentos intrusivos, estão muito presentes nos pacientes com TOC. A apresentação de obsessões e compulsões religiosas é altamente heterogênea. Exemplos de obsessões religiosas comuns incluem dúvidas recorrentes e infundadas de que o paciente cometeu (ou irá cometer) pecados, pensamentos e imagens de blasfêmia e temores persistentes da condenação eterna e punição de Deus. Já as compulsões religiosas comuns incluem a oração excessiva e o perfeccionismo extremo em relação a pequenos detalhes da tradição religiosa (ABRAMOWITZ, 2008).

De acordo com Abramowitz (2008), as obsessões e compulsões específicas variam de acordo com a religião do indivíduo. Isto é, um judeu ortodoxo pode se preocupar que ele não tenha mantido uma determinada lei dietética adequadamente; no entanto, membros de grupos religiosos que não adotam regras semelhantes não incorporariam essas preocupações aos sintomas do TOC.

Usando questionários de autorrelato, Abramowitz *et al.* (2004) compararam as diferenças de perfil sintomático de protestantes altamente religiosos, protestantes moderadamente religiosos e participantes ateus/agnósticos, utilizando como amostra estudantes universitários. Os autores observaram que em comparação aos ateus e

agnósticos, protestantes muito religiosos e moderadamente religiosos relataram maiores sintomas obsessivo-compulsivos, como lavagem excessiva, intolerância à incerteza e necessidade de controlar seus pensamentos e crenças.

Em estudo mais recente, Berman *et al.* (2010) examinaram a relação entre religiosidade e o fenômeno cognitivo nomeado *thought-action fusion* (paciente acredita que pensar em algo ruim é o mesmo que fazê-lo). O objetivo dos pesquisadores era mensurar *in vivo* os níveis de ansiedade relacionados aos pensamentos negativos, utilizando como amostra 43 cristãos protestantes muito religiosos e 30 ateus/agnósticos. No estudo, pediu-se para que os participantes pensassem e escrevessem sobre eventos negativos envolvendo entes queridos. Os resultados indicaram que, em comparação com os participantes não religiosos, aqueles que eram altamente religiosos acreditavam que escrever e pensar sobre os eventos negativos era moralmente mais incorreto e aumentava a probabilidade do evento ocorrer.

Nessa vertente, Williams, Lau e Grisham (2013) apontam que o pensamento obsessivo não é atribuível à religião em si, mas que os ensinamentos subjacentes a certas doutrinas religiosas podem alimentar os pensamentos que estão implicados na manutenção do TOC.

5. Acumulação ou colecionismo compulsivo

É descrito em literatura que a acumulação compulsiva consiste basicamente de dois elementos principais, sendo: aquisição compulsiva e incapacidade de descartar objetos. Acumular ou colecionar objetos inclui compra compulsiva, aquisição compulsiva de itens grátis ou (em alguns casos) roubo. Em alguns aspectos, esse comportamento parece compulsivo, no sentido de que a pessoa pode se sentir compelida a adquirir o desejado sem controle sobre o comportamento. Em outros aspectos, no entanto, o comportamento parece impulsivo, no sentido de que pode ser reforçado positivamente pelo prazer da aquisição, em vez de ser reforçado negativamente pela redução da ansiedade (FROST; TOLIN, 2008).

De acordo com Frost e Tolin (2008) e Torres, Shavitt e Miguel (2013), alguns indivíduos com TOC possuem uma incapacidade anormal de descartar objetos.

Pessoas com acumulação compulsiva são tipicamente caracterizadas por extrema dificuldade em descartar objetos que a maioria das pessoas consideraria inúteis. Para tristeza de seus familiares, os pacientes acabam atulhando a casa de caixas, jornais, vidros, cadernos, notas fiscais, contas de água/luz ou telefone muito antigas, além de papéis de bala e palitos de sorvete. Além disso, também podem mostrar uma tendência a procrastinar tarefas que considerem aversivas, particularmente aquelas relacionadas à classificação, organização e descarte de posses.

Por fim, ao realizar essa breve e sucinta discussão sobre as características clínicas do TOC, pôde-se perceber que os sintomas inerentes ao transtorno são muito diversos, o que a leva a uma dificuldade real por parte dos pesquisadores a encontrar respostas para a exata etiologia, por exemplo. Apesar do crescente número de estudos na área, as múltiplas possibilidades de apresentação do TOC acabam fazendo com que o transtorno seja visto como um grande desafio para os profissionais (COUTO *et al.*, 2010).

4.2.5 Diagnóstico

O TOC pode ser prontamente diagnosticado com base em um exame psiquiátrico completo. Embora os pacientes muitas vezes tentem neutralizar obsessões com compulsões, esses comportamentos ou atos mentais não são conectados de maneira realista com o que eles são projetados para prevenir, ou são claramente excessivos. Os critérios diagnósticos do DSM-5 para o TOC (quadro 5) incluem a presença de obsessões e/ou compulsões, mas também enfatizam que esses sintomas devem consumir um tempo significativo do paciente e serem angustiantes / prejudiciais, não devem estar relacionados ao uso de substâncias / medicamentos ou a outras condições médicas (STEIN; LOCHNER, 2017).

Pensamentos e comportamentos repetitivos podem ser vistos em uma série de outros transtornos mentais, como é discutido em mais detalhes no tópico abaixo (diagnóstico diferencial). Ao avaliar o impacto negativo dos sintomas do TOC, é importante também avaliar a evitação de fatores desencadeantes de obsessões e compulsões. Além disso, as principais características a serem verificadas durante a história e o exame de um indivíduo com TOC incluem a idade de início e evolução dos sintomas e possíveis agravantes, a presença de transtornos e sintomas comórbidos,

o tipo e a gravidade dos sintomas, a extensão do *insight* (percepção da falta de sentido ou irracionalidade das obsessões) e resistência (luta contra as obsessões associadas) (STEIN; LOCHNER, 2017).

Kay e Tasman (2002) apontam que pacientes com TOC nem sempre mantêm bom *insight*; ao contrário, eles geralmente apresentam-no em graus variáveis. Embora os pacientes possam perceber que suas obsessões são absurdas e irracionais a ponto de deixá-las muito preocupados, eles podem possuir pouco *insight* sobre o fato de que a crença subjacente à sua obsessão é absurda, irracional e irrealista.

Quadro 5 – Critérios clínicos para o diagnóstico do TOC, segundo o DSM-5

A. Presença de obsessões, compulsões ou ambas.

B. As obsessões ou compulsões tomam tempo (e.g. tomam mais de uma hora por dia) e/ou causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

C. Os sintomas obsessivo-compulsivos não se devem aos efeitos fisiológicos de uma substância (e.g. drogas de abuso [cocaína], medicamentos [anfetaminas]) ou a outra condição médica.

D. A perturbação não é mais bem explicada por sintomas de outro transtorno mental.

Especificar se:

Com *insight* bom ou razoável: O indivíduo reconhece que as crenças do transtorno obsessivo-compulsivo provavelmente não são verdadeiras.

Com *insight* pobre: O indivíduo acredita que as crenças do transtorno obsessivo-compulsivo são provavelmente verdadeiras.

Com *insight* ausente: O indivíduo está completamente convencido de que as crenças do transtorno obsessivo-compulsivo são verdadeiras.

Fonte: Adaptado de (APA, 2013)

De acordo com Lewin e Piacentini (2017), a forma com a qual as crianças e adolescentes descrevem seus sintomas geralmente se assemelha com a do adulto. No entanto, em comparação com adultos, as crianças são mais propensas a negar prejuízos decorrentes das obsessões e compulsões. As crianças também podem ser menos propensas a considerar os sintomas do TOC como excessivos, talvez devido

a níveis mais baixos de consciência cognitiva. As crianças não precisam reconhecer seus sintomas como sem sentido ou irrealistas para o diagnóstico ser atribuído; o nível de *insight* varia consideravelmente, provavelmente devido ao nível de desenvolvimento particular de cada criança.

No entanto, as crianças geralmente estão dispostas a discutir os conflitos familiares decorrentes de suas compulsões (por exemplo, atrasos crônicos, necessidade excessiva de tranquilidade) ou interferência no trabalho escolar, resultando em queda no desempenho escolar. No geral, a maioria das crianças mostra-se bastante aberta ao descrever seus sintomas e ao procurar ajuda para administrar melhor o transtorno (LEWIN; PIACENTINI, 2017).

De qualquer forma, para que o diagnóstico do TOC seja feito, além da necessidade de preencher os critérios diagnósticos preconizados no DSM-5, os clínicos geralmente aplicam instrumentos de avaliação de sintomas nos pacientes, para avaliar não apenas a presença como também a gravidade destes. Atualmente, os instrumentos mais utilizados para a avaliação do TOC são a *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) e a *Dimensional Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* (DY-BOCS) (HOUNIE; MIGUEL, 2012).

4.2.5.1 Diagnóstico diferencial

De acordo com Torres (2001) e Kay e Tasman (2002), às vezes é difícil diferenciar o TOC de outros transtornos psiquiátricos, devido a sobreposição dos sintomas de alguns transtornos. No caso do TOC, é possível que obsessões e compulsões apareçam no contexto de outras síndromes (quadro 6), o que geraria a seguinte dúvida: as obsessões representam um sintoma de outro transtorno ou tanto o TOC quanto o outro transtorno estão presentes? Segundo a regra geral, se o conteúdo das obsessões não estiver limitado à preocupação focal de um outro transtorno e se as obsessões e compulsões forem inquietantes, angustiantes ou debilitantes, o diagnóstico de TOC deve ser considerado prioritário. Mesmo sendo complexo, o diagnóstico diferencial é fundamental, uma vez que tanto o manejo psicoterapêutico quanto o farmacológico estão intrinsecamente ligados a uma boa delimitação do transtorno.

Quadro 6 – Sintomas característicos do TOC e condições psiquiátricas diversas

CONDIÇÃO PSIQUIÁTRICA	SINTOMAS SOBREPOSTOS
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Preocupações excessivas
TRANSTORNO DISMÓRFICO CORPORAL	Preocupações com a aparência
TRANSTORNO DE ACUMULAÇÃO	Dificuldade em descartar ou se desfazer de pertences
TRANSTORNO DE MOVIMENTO ESTEREOTIPADO	Estereotípias
TRANSTORNO ALIMENTAR	Comportamento alimentar ritualizado
HIPOCONDRIA	Preocupação em ter uma doença
TRANSTORNO PARAFÍLICO	Impulsos ou fantasias sexuais
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	Ruminações de culpa
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	Padrões repetitivos de comportamento
TRANSTORNO DO ESPECTRO DA ESQUIZOFRENIA	Pensamento ou preocupações delirantes

Fonte: Adaptado de (TORRES, 2001; APA, 2013; STEIN; LOCHNER, 2017)

4.3 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

4.3.1 Histórico

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é considerado um dos principais transtornos de neurodesenvolvimento infantil. Caracteriza-se pela dificuldade na modulação da atenção, controle de impulsos e no controle motor, acarretando prejuízos no planejamento e execução de ações. Conceitualmente, o TDAH é representado pela tríade desatenção, desorganização e/ou hiperatividade-impulsividade (COUTO; MELO-JUNIOR; GOMES, 2010; CATELAN-MAINARDES, 2010; APA, 2013).

A desatenção e a desorganização compreendem a incapacidade de manter-se em uma tarefa específica, aparência de não ouvir e perda de objetos em níveis inconsistentes com a idade ou o nível de desenvolvimento. Já a hiperatividade-impulsividade implicam em atividade excessiva, inquietação, incapacidade de permanecer sentado, intromissão em atividades de outrem e incapacidade de aguardar – sintomas que são excessivos para a idade ou o nível de desenvolvimento. O TDAH costuma persistir na vida adulta, resultando em prejuízos no funcionamento social, acadêmico e profissional (APA, 2013).

A perspectiva atual do TDAH como um transtorno complexo tem origem antiga e denominações diversas nos vários períodos da história. O TDAH foi inicialmente descrito em 1902 pelo pediatra inglês George Frederic Still e desde então ele tem sido creditado como o médico responsável por oferecer bases clínicas sólidas que endossaram o entendimento preliminar desse transtorno (SILVA, 2009; CALIMAN, 2010; MUSZKAT; MIRANDA; RIZZUTTI, 2012).

Dr. Still descreveu o caso de 20 crianças com um “defeito de controle moral como uma manifestação mórbida, sem comprometimento geral do intelecto e sem doença física”. Curiosamente, Still observou 15 casos em meninos e 5 casos em meninas. Em seu trabalho, o médico defendeu que essa desproporção não era totalmente acidental. De fato, é vastamente descrito em literatura que a proporção de crianças e adolescentes do sexo masculino e feminino acometidos pelo TDAH varia de 2-4:1 (LANGE *et al.*, 2010; APA, 2013; GALLO; POSNER, 2016).

Em sua pesquisa, Dr. Still observou que as crianças apresentavam em comum características agressivas, desafiadoras, resistentes à disciplina, excessivamente emotivas e passionais, apresentavam dificuldades em seguir regras e comandos, eram desatentas, hiperativas, propensas a acidentes e ameaçadoras a outras crianças devido a atitudes hostis (SILVA, 2009). Alguns dos casos citados pelo médico mostravam sintomas notáveis de desatenção, por exemplo:

“[...] o caso de um menino com *defeito moral* que repetia ‘boa-noite’ várias vezes antes de tomar ciência de que já o havia feito; o mesmo garoto muitas vezes colocava a bota no pé errado, aparentemente sem perceber. Outro menino, com seis anos de idade, com marcante *defeito moral*, mostrava-se incapaz de manter sua atenção em um jogo, mesmo que fosse muito curto, e como seria de se esperar, sua falta de atenção era muito notável na escola; como resultado, a criança se mostrava constantemente atrasada nas matérias, embora em conversas comuns ele parecia tão inteligente quanto qualquer outra criança [...]” (STILL, 1902, p. 43-44).

Com o passar dos anos a comunidade médico-científica tem proposto diversas terminologias com o intuito de estabelecer e padronizar esse conjunto de sinais e sintomas característicos, dessa forma, a nomenclatura vem sofrendo alterações contínuas (PEREIRA; ARAÚJO; MATTOS, 2005; CALIMAN, 2010; SPANIARDI; GREENHILL; HECHTMAN, 2017).

Em 1947, Strauss e Lehtinen denominaram a condição como “lesão cerebral mínima”, embora danos cerebrais estruturais não pudessem ser de fato comprovados. No início dos anos 1960, o termo foi novamente alterado, classificando os acometidos como indivíduos portadores de “disfunção cerebral mínima”, visto que alterações orgânicas não foram observadas por meio de métodos diagnósticos habituais. Esses termos não apenas postularam mecanismos etiológicos não comprovados, como também estigmatizaram seus portadores (ANTONY; RIBEIRO, 2004; COUTO; MELO-JUNIOR; GOMES, 2010; SPANIARDI; GREENHILL; HECHTMAN, 2017).

Devido à elevada agitação das crianças na década de 1960, o DSM-II (publicado em 1968) utilizou o termo “Reação Hiperkinética da Infância”, dando ênfase à caracterização da hiperatividade motora excessiva. Na década de 1970, a nona edição do CID manteve a denominação de “Síndrome Hiperkinética”. Já em 1980, o

DSM-III alterou o termo para “Distúrbio do Déficit de Atenção” e, na edição seguinte, revisada (DSM-III-R), para “Distúrbio de Hiperatividade com Déficit de Atenção”. Em 1993, o CID-10 manteve a nomenclatura de “Transtornos Hiperativos”. O DSM-IV (publicado em 1994), denominou como “Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade” (TDAH), permanecendo com a mesma nomenclatura na edição seguinte, o DSM-5, atualmente em vigor (ROHDE; KETZER, 1997; ANTONY; RIBEIRO, 2004; POETA; NETO, 2004; APA, 2013).

4.3.2 Epidemiologia

De modo geral, é descrito em literatura que os sintomas característicos do TDAH se iniciam antes dos 7 anos de idade, sendo que estes são observados em ambientes familiares e principalmente na escola. A esse respeito, os professores tendem a identificar o transtorno com mais frequência do que os pais. Fatores como a organização da sala de aula, que exige maior atenção da criança, e maior controle exercido sobre as crianças na sala de aula, podem explicar essas discrepâncias. Além disso, os professores têm uma melhor compreensão do desenvolvimento comportamental adequado; suas avaliações estão mais fortemente associadas a correlatos neurocognitivos; e eles notam maior incidência dos sintomas de TDAH em meninos do que em meninas. Ainda assim, aspectos como o tamanho da turma na escola e a formação cultural dos alunos influenciam na notificação dos sintomas por parte dos professores (POETA; NETO, 2004; THAPAR *et al.*, 2006; DERKS; HUDZIAK; BOOMSMA, 2007; PIRES; SILVA; ASSIS, 2013).

Dados estatísticos internacionais apontam que a taxa de prevalência do TDAH pode variar de 5,0 a 7,1% em crianças de 4 a 17 anos e de 2 a 4% entre a população adulta. O TDAH é diagnosticado com mais frequência em meninos que em meninas (2-4:1), entretanto o diagnóstico em crianças do sexo feminino geralmente ocorre em uma idade mais avançada do que em indivíduos do sexo masculino e esse fator pode acarretar falhas de detecção de TDAH nestas. Uma possível explicação para essa diferença de gênero pode ser o impacto dos sintomas de TDAH em ambientes escolares. De uma maneira geral, meninas podem se comportar mais adaptativamente à escola do que meninos com TDAH, dificultando o diagnóstico

precoce (NIGG, 2013; MATTHEWS; NIGG; FAIR, 2014; GALLO; POSNER, 2016; QUINTERO *et al.*, 2018; SEHLIN *et al.*, 2018).

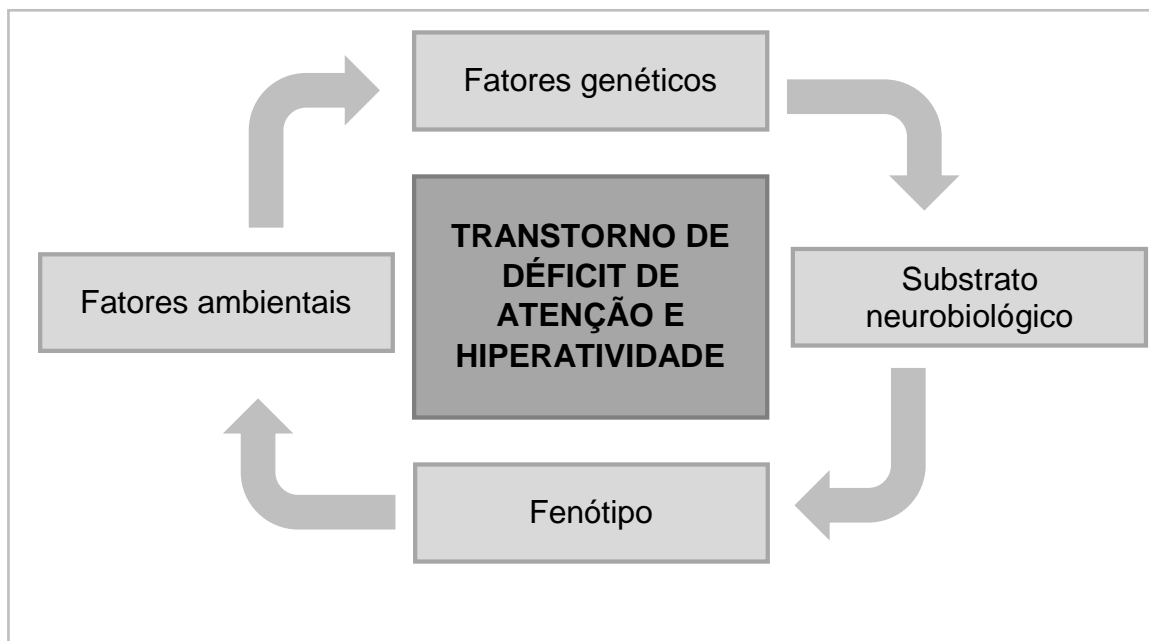
Nos Estados Unidos, o TDAH é o transtorno comportamental mais comum entre crianças e adolescentes, e nota-se que a prevalência vem aumentando nas últimas décadas. Os casos de TDAH relatados por pais de crianças de 4 a 17 anos nos EUA apontaram aumento da prevalência de 7,8% em 2003 para 11% em 2011 e para 9,5% entre os anos de 2011-2013 (DAVIDOVITCH *et al.*, 2017).

No Brasil, destaca-se um estudo epidemiológico realizado por Polanczyk *et al.* (2010). Os pesquisadores avaliaram a prevalência de indivíduos com TDAH em uma amostra representativa da população brasileira. Os resultados apontaram uma prevalência de aproximadamente 6% para o TDAH. Esta foi a primeira pesquisa representativa realizada no Brasil que avaliou o TDAH em brasileiros e a quarta realizada em um país em desenvolvimento até o momento.

4.3.3 Etiologia

Assim como ocorre em muitos transtornos de natureza psicológica, a comunidade científica acredita ser improvável a existência de um fator etiológico único que explique o quadro do TDAH. Supõe-se que não exista causa única e sim um grupo crítico de sintomas para caracterizar o TDAH. A teoria atual é que a etiologia do transtorno seja neuro-genético-ambiental (figura 3), ou seja, a interação de fatores genéticos e ambientais resulta na manifestação da condição (ROHDE; KETZER, 1997; COUTO; MELO-JUNIOR; GOMES, 2010)

Figura 3 – Teoria multifatorial do TDAH



Fonte: Adaptado de (MUSZKAT; MIRANDA; RIZZUTTI, 2012)

4.3.3.1 Hipótese genético-familiar

Estudos familiares têm demonstrado que crianças que desenvolvem TDAH apresentam uma chance até 10 vezes maior de possuírem pelo menos um dos pais com o transtorno, com prevalência entre parentes de primeiro grau na faixa de 20-50%. Esses estudos, tomados em conjunto, têm atribuído cerca de 76% da etiologia do TDAH a fatores genéticos. Além disso, estudos de gêmeos que investigaram a continuidade de TDAH em vários estágios de desenvolvimento indicam que a continuidade dos sintomas ao longo da vida é em grande parte o resultado de efeitos genéticos compartilhados (FARAONE; BIEDERMAN; MONUTEAUX, 2000; LARSSON; LARSSON; LICHTENSTEIN, 2004; FARAONE *et al.*, 2005; KUNTSI *et al.*, 2005; VAN DEN BERG, 2006; BOOMSMA *et al.*, 2010).

Pesquisas realizadas em crianças adotadas apoiam ainda mais uma etiologia genética no TDAH. Um estudo realizado por Sprich *et al.* (2000) mostrou que pais adotivos de crianças com TDAH apresentavam menos traços de TDAH que pais biológicos de crianças não adotadas com TDAH. Observou-se que 6% dos pais adotivos de crianças com TDAH eram acometidos pelo transtorno, em comparação

aos 18% dos pais biológicos de crianças com TDAH não adotadas. Alberts-Corush, Firestone e Goodman (1986) mostraram que as crianças com TDAH adotadas apresentavam melhor desempenho em medidas de atenção quando comparadas aquelas cuidadas por pais biológicos.

De acordo com Faraone *et al.* (2005) e Banaschewski *et al.* (2010), apesar das evidências substanciais de uma origem genética do TDAH, descobertas de genes específicos ou conjuntos de genes casualmente ligados ao transtorno ainda precisam ser feitas. Abordagens de genes candidatos dirigidas por hipóteses ligaram o TDAH a vários genes, mas resultados inconsistentes limitam sua interpretação.

Segundo Banaschewski *et al.* (2010), genes pertencentes ao sistema de neurotransmissão dopaminérgico são os mais frequentemente investigados. Além disso, genes do sistema noradrenérgico e serotoninérgico também têm sido estudados. Apesar dos diversos estudos realizados até o momento, as descobertas de estudos genéticos no TDAH foram um pouco decepcionantes. Em meta-análise conduzida por Gizer, Ficks e Waldman (2009), encontrou-se uma associação significativa entre um conjunto de genes e o TDAH, entretanto os autores observaram pequena probabilidade (*odds ratio*) e considerável variabilidade nas associações relatadas.

Sabe-se que a identificação de genes de susceptibilidade específicos para o TDAH ainda é difícil, porque o TDAH é um transtorno complexo e heterogêneo, não só no que diz respeito ao diagnóstico clínico e tratamento, mas também em termos de causas genéticas, ambientais e suas interações. Embora essas associações individuais permaneçam provisórias e provavelmente contribuam apenas minimamente para o entendimento geral do TDAH, elas podem, no entanto, orientar a investigação futura em direção a genes específicos (MÜLLER *et al.*, 2011; GALLO; POSNER, 2016).

4.3.3.2 Hipótese neurobiológica de desenvolvimento

Diversos estudos têm sido publicados com o intuito de mostrar que fatores ambientais pré, peri e pós-natais desempenham um papel importante na etiologia do TDAH. Fatores pré-natais estão associados ao estilo de vida materno durante a

gravidez. Por exemplo, a exposição pré-natal ao álcool é conhecida por induzir anomalias estruturais no cérebro, especialmente no cerebelo. Crianças expostas ao álcool na vida intrauterina podem tornar-se hiperativas, disruptivas e impulsivas, além de apresentarem um risco maior de desenvolver uma série de transtornos psiquiátricos (COFFIN *et al.*, 2005; D'ONOFRIO *et al.*, 2007; SEN; SWAMINATHAN, 2007).

Em um estudo conduzido por Milberger *et al.* (1996), observou-se que 22% das crianças com TDAH em experimentação tinham história materna de tabagismo durante a gravidez, em comparação aos 8% dos indivíduos controle. Os autores *sugeriram* que o tabagismo materno durante a gravidez é um fator de risco para o desenvolvimento de TDAH. Uma relação dose-resposta entre tabagismo materno durante a gravidez e hiperatividade também foi relatada por Kotimaa *et al.* (2003). De acordo com Rohde e Ketzer (1997), isso pode ser devido a um efeito sobre os receptores nicotínicos, que modulam a atividade dopaminérgica. Acredita-se que uma disfunção dopaminérgica esteja envolvida na fisiopatologia do TDAH.

Em relação aos fatores perinatais, Taylor e Rogers (2005) apontam um aumento de duas vezes no TDAH em crianças com extremo baixo peso ao nascer e complicações no parto em mães de crianças diagnosticadas posteriormente com TDAH. Entre os fatores pós-natais, foi proposto um papel para a desnutrição e a deficiência nutricional no TDAH. Raz e Gabis (2009) sugeriram que um desequilíbrio entre a ingestão de ácidos graxos essenciais (ômega-3 e ômega-6) está potencialmente envolvido no desenvolvimento do TDAH, embora sejam necessárias mais evidências.

Em suma, a relação entre fatores ambientais (como o consumo de álcool e tabagismo materno) e TDAH é complexa e aponta para a dificuldade de se determinar a natureza dos fatores de risco ambientais nesse transtorno. É interessante ressaltar que a maioria dos estudos sobre possíveis agentes ambientais evidenciam apenas uma associação desses fatores com o TDAH, não sendo possível estabelecer uma relação causa-efeito totalmente clara (ROHDE; HALPERN, 2004; AMOR *et al.*, 2005).

4.3.3.3 Hipótese psicossocial

É descrito em literatura que perturbações emocionais podem induzir o desenvolvimento de transtornos hiperativos em crianças. Essa complicação pode ser observada em situações em que a criança é submetida a privações emocionais ou situações altamente estressantes, como coesão familiar diminuída e outros fatores que provocam a ansiedade (BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

Múltiplos indicadores de adversidade psicossocial têm sido associados a problemas de saúde mental infantil, incluindo o TDAH. Vasconcelos *et al.* (2005) propõem seis fatores de risco que predispõem a ocorrência de TDAH em crianças, a saber: desavença conjugal dos pais, nível socioeconômico baixo, família numerosa (quatro ou mais filhos), criminalidade paterna, transtorno mental materno e permanência da criança em um lar temporário. Além disso, Famularo, Kinscherff e Fenton (1992) observaram que crianças que sofreram maus-tratos também mostraram uma maior incidência de TDAH, em comparação ao grupo controle.

Mesmo com os diversos estudos publicados nessa vertente, os resultados encontrados devem ser avaliados com cautela, pois existe uma dificuldade significativa em determinar um curso preciso entre as adversidades e o TDAH. Por exemplo, conflitos familiares podem ser vistos mais comumente em famílias de crianças com TDAH, e isso é fato, mas como determinar se esses conflitos são uma causa ou consequência do TDAH na criança? Tem sido relatado em literatura que o tratamento com medicação estimulante para o TDAH propicia não apenas uma melhora nos sintomas, mas ajuda também na relação mãe-filho. Em conjunto, essas evidências sugerem que os próprios sintomas de TDAH podem contribuir para o conflito familiar (SCHACHAR *et al.*, 1987; THAPAR *et al.*, 2013).

Em vista disso, alguns autores supõem que mesmo sem a causalidade da adversidade familiar e psicossocial na manifestação do TDAH, estes podem modificar sua apresentação e resultar em consequências adversas secundárias (THAPAR *et al.*, 2013).

4.3.4 Características clínicas

4.3.4.1 Crianças

O TDAH é caracterizado pela presença de níveis inapropriados de desatenção, hiperatividade e impulsividade, com frequência e intensidade superiores às tipicamente observadas em crianças do mesmo sexo e nível de desenvolvimento. Esses sintomas comprometem o funcionamento em pelo menos dois contextos (na escola e em casa) e acarretam em prejuízos no funcionamento social, acadêmico e profissional dos indivíduos acometidos. Os indivíduos têm dificuldades em realizar tarefas que demandam maior esforço mental, considerando tais atividades desagradáveis e até aversivas (DESIDÉRIO; MIYAZAKI, 2007; KOOIJ *et al.*, 2010; APA, 2013).

O DSM-5 ressalta que os pacientes com TDAH em geral evitam ou têm forte antipatia por atividades que exigem dedicação ou esforço mental prolongados ou que exigem organização ou concentração. É sabido que a tríade sintomática do TDAH pode levar alguns indivíduos a desistirem de realizar tarefas que demandam maior concentração (APA, 2013).

De acordo com Santos e Vasconcelos (2010) e Spaniardí, Greenhill e Hechtman (2017), a hiperatividade descreve a atividade motora exagerada, de caráter inapropriado, incluindo inquietação, fala excessiva e dificuldade em permanecer sentado. Esses comportamentos geralmente são notados pela primeira vez quando a criança é pequena, mas de modo geral, podem ser observados antes dos 4 anos de idade. O nível de atividade motora geralmente diminui com a idade, no entanto, a sensação interior de inquietação pode continuar na vida adulta.

As crianças com TDAH, particularmente, exibem altos níveis de atividade motora em diferentes contextos, como em casa, na escola e no grupo de brincadeiras. É descrito em literatura que a hiperatividade também pode ocorrer durante o sono, e se mostra ausente em situações novas ou quando a criança está envolvida em uma atividade que ela julga particularmente interessante, como jogar *videogames*, por exemplo (SPANIARDI; GREENHILL; HECHTMAN, 2017).

Uma segunda característica marcante observada em pacientes com TDAH é a impulsividade. Ações impulsivas ocorrem quando não há uma devida ponderação das

consequências e podem estar associadas ao desejo de recompensas imediatas. A impulsividade pode ser vista quando a criança se envolve em atividades perigosas, grita em aula, interrompe ou se intromete em outras conversas. Do ponto de vista social, o comportamento impulsivo também pode resultar em problemas com pais, professores ou outras crianças, incluindo discussões verbais ou físicas. Além disso, crianças com TDAH podem demonstrar desempenho excessivamente rápido e propenso a erros em tarefas padronizadas, culminando em baixo desempenho escolar. Os sintomas da impulsividade podem persistir até a idade adulta, mesmo após a diminuição dos sintomas hiperativos (LEWANDOWSKI; HENDRICKS; GORDON, 2015; SPANIARDI; GREENHILL; HECHTMAN, 2017).

Fechando a tríade de sintomas do TDAH, tem-se a desatenção. A desatenção inclui dificuldade em manter o foco, problemas em manter a organização e propensão a ser facilmente distraído por estímulos estranhos. As dificuldades de atenção são mais frequentemente vistas em situações de rotina nas quais os jovens com TDAH devem sentar e realizar tarefas que envolvam repetição em condições de baixos níveis de reforço e motivação externa (SPANIARDI; GREENHILL; HECHTMAN, 2017).

Em complemento, Santos e Vasconcelos (2010) ressaltam que:

“[...] a desatenção se manifesta por mudanças frequentes de assunto, falta de atenção no discurso alheio, distração durante conversas, desatenção ou não cumprimento de regras em atividades lúdicas, alternância constante de tarefas, além de relutância no engajamento de tarefas complexas que exijam organização [...]” (SANTOS; VASCONCELOS, 2010, p. 718).

De acordo com Rohde *et al.* (2000), as características clínicas do TDAH podem sofrer alterações em função do nível de desenvolvimento da criança. Sintomas hiperativo-impulsivos são mais frequentemente observados em crianças pré-escolares. Como uma atividade motora mais pronunciada é um atributo de crianças nessa faixa etária, o diagnóstico de TDAH deve ser realizado com muita prudência antes dos seis anos de idade. Portanto, o conhecimento do desenvolvimento normal de crianças é fundamental para a avaliação de psicopatologia nessa idade.

4.3.4.2 Adultos

Assim como ocorre na ST, à medida que o indivíduo ingressa na vida adulta, ocorre certa diminuição dos sintomas do TDAH. A atenuação dos sintomas em função do tempo pode indicar uma real remissão dos sintomas, mas também pode indicar um problema de avaliação, ou seja, que os métodos aplicados para diagnosticar TDAH em adultos apresentam sensibilidade reduzida. Acredita-se que usar o mesmo limiar de sintomas para definir o desvio em diferentes idades reduz o número de casos diagnosticáveis entre indivíduos mais velhos, sendo mais difícil para indivíduos com TDAH preencherem os critérios para o transtorno à medida que envelhecem (DAVIDSON, 2008; KOOIJ *et al.*, 2010).

De qualquer forma, os estudos atuais têm identificado uma gama de sinais em adultos, que se mostram como ramificações das principais categorias de sintomas associados ao TDAH. Enquanto os sintomas centrais de hiperatividade, impulsividade e desatenção são bem caracterizados em crianças, nos adultos esses mesmos sintomas podem ter expressões diferentes e mais sutis. Por exemplo, como já mencionado, crianças com TDAH podem correr excessivamente ou ter dificuldade em brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer, enquanto os adultos com TDAH têm maior probabilidade de sentir inquietação interna, incapacidade de relaxar ou falar em excesso (ROIZBLATT; BUSTAMANTE; BACIGALUPO, 2003; KOOIJ *et al.*, 2010).

A hiperatividade também pode ser expressa como agitação excessiva, incapacidade de ficar quieto por muito tempo em situações em que se espera sentar (*e.g.* à mesa, ao assistir um filme ou palestras). Em adultos, a impulsividade pode ser expressa como impaciência, ato de agir sem pensar, gastos precipitados, além de fazer com que os indivíduos iniciem novos empregos e relacionamentos por impulso; conseqüentemente, podem apresentar dificuldades com relações afetivas instáveis (separações, divórcios) e instabilidade profissional que persiste ao longo da vida (SPANIARDI; GREENHILL; HECHTMAN, 2017).

A desatenção geralmente se apresenta como distração, desorganização (carência de disciplina), incapacidade de cumprir prazos e horários (atrasos frequentes), tédio, necessidade constante de variação na rotina, dificuldade de tomar decisões, falta de visão geral e aumento da sensibilidade ao estresse. Além disso,

muitos adultos com TDAH apresentam instabilidade do humor ao longo da vida com frequentes sentimentos positivos intercalados à sentimentos negativos, além de eventualmente apresentarem explosões de temperamento. Curiosamente, é reportado em literatura que indivíduos com TDAH são mais propensos a se envolverem em acidentes automobilísticos, devido à distração pronunciada, sendo as distrações mais frequentes provenientes do espaço interno do veículo (e.g. conversa com passageiros, escuta de rádio, uso de celulares e cuidados com animais de estimação) (ROIZBLATT; BUSTAMANTE; BACIGALUPO, 2003; BARKLEY, 2004; MCGOUGH, 2017).

De acordo com Travella (2001), ser diagnosticado com TDAH não significa necessariamente que o paciente nunca prestará atenção ao seu redor, significa que em muitas ocasiões (talvez a maioria), o paciente encontra-se disperso. Outras vezes, ele pode ficar focado e ser consistente em sua tarefa. Ou seja, o autor enfatiza que mesmo que a condição seja crônica, não implica que seja um problema sempre presente.

4.3.5 Diagnóstico

Embora vários estudos de imagem tenham investigado a possibilidade de encontrar um marcador diagnóstico para o TDAH, essa competência ainda não foi alcançada, possivelmente devido à complexidade do próprio transtorno. O diagnóstico deve, portanto, se basear em anamnese adequada, analisada em conjunto com fatores tais como aspectos psicossociais e peculiares de cada indivíduo (PEREIRA; ARAÚJO; MATTOS, 2005; SHARMA; COUTURE, 2014).

De acordo com Spaniard, Greenhill e Hechtman (2017), crianças com TDAH devem receber uma avaliação médica, incluindo uma história completa e exame físico, para descartar distúrbios físicos que podem mimetizar os sintomas do TDAH. A história médica deve cobrir as fases de desenvolvimento pré-natal, perinatal, infantil e pré-escolar. Perguntas devem ser feitas sobre complicações na gravidez, como doença materna (eclâmpsia, diabetes), tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas por parte da mãe. O período perinatal deve identificar a presença complicações no parto, como prematuridade, icterícia e baixo peso ao nascer. Além disso, uma história

familiar detalhada, médica e psiquiátrica deve ser realizada. As características gerais da história da criança com TDAH podem ser resumidas, conforme mostra o quadro 7.

Quadro 7 – Evolução clínica clássica do TDAH

FASES	CARACTERÍSTICAS
LACTENTE	Bebê difícil, insaciável, irritado e de difícil consolo, com maior prevalência de cólicas, dificuldades de alimentação e sono.
PRÉ-ESCOLAR	Atividade aumentada ao usual, dificuldades de ajustamento, teimosia, irritação e extrema dificuldade de satisfação.
ESCOLA ELEMENTAR	Incapacidade de colocar foco, distração, impulsividade, desempenho inconsciente, presença ou não de hiperatividade.
ADOLESCÊNCIA	Inquietação e desempenho inconsistente, ausência de foco, dificuldade de memória na escola, abuso de substâncias, acidentes.

Fonte: (ROHDE; HALPERN, 2004)

Para diagnosticar o TDAH, os clínicos devem seguir as diretrizes estabelecidas no DSM-5. Além de relacionar critérios para identificação do TDAH em crianças, esta edição do manual permite que o diagnóstico seja feito em adolescentes e adultos, mesmo que os sintomas já não se apresentem tão intensos como na fase inicial de suas vidas (SILVA, 2009; BRAHMBHATT *et al.*, 2016).

De maneira geral, o DSM-5 propõe a necessidade de pelo menos seis sintomas de desatenção e/ou seis sintomas de hiperatividade/impulsividade para o diagnóstico de TDAH (quadro 8). Uma mudança na nova edição é que pessoas com 17 anos ou mais podem ser diagnosticadas com TDAH com menos sintomas. Outra mudança significativa da versão anterior, que exigia apresentação antes dos 7 anos, é que os sintomas precisam estar presentes antes dos 12 anos de idade. Esta última alteração reconhece que os sintomas podem mudar ao longo do tempo, podendo ser sutis na primeira infância e se tornarem problemáticos durante a adolescência. Ou seja, o DSM-5 enfatiza a importância de não se limitar tanto ao número de sintomas no

diagnóstico, mas sim no grau de prejuízo dos mesmos (CATELAN-MAINARDES, 2010; APA, 2013; BRAHMBHATT *et al.*, 2016).

A classificação americana traz ainda outro ponto bastante elucidativo para o diagnóstico do TDAH, ao descrever três subtipos de TDAH baseados no padrão predominante de sintomas, a saber: tipo desatento, tipo hiperativo-impulsivo e o tipo combinado. Assim, é possível um diagnóstico que acuse a presença ou não de hiperatividade (ROHDE *et al.*, 2000; APA, 2013).

O tipo combinado se caracteriza pela presença de seis (ou mais) sintomas de desatenção e seis (ou mais) sintomas de hiperatividade e impulsividade por um período mínimo de seis meses. O tipo predominantemente desatento, por sua vez, deve preencher seis (ou mais) sintomas de desatenção ou pequena presença dos sintomas de hiperatividade e impulsividade, há pelo menos seis meses. Já o tipo predominantemente hiperativo-impulsivo ocorre quando seis (ou mais) sintomas de hiperatividade e impulsividade estão presentes, e os sintomas de desatenção menos observáveis, nos últimos seis meses (ROHDE *et al.*, 2000).

Classificar os subtipos de TDAH fundamentando-se no predomínio de certos sintomas mostra-se relevante, uma vez que os subtipos parecem apresentar características clínicas e perfil de comorbidade distintos. O tipo predominantemente desatento, parecer ter maior prevalência em indivíduos do sexo feminino. Além disso, provoca déficits escolares mais pronunciados nos pacientes, o que por sua vez, demanda um maior auxílio extraclasse para os mesmos. As crianças com TDAH do tipo hiperativo-impulsivo, por outro lado, geralmente apresentam transtornos de conduta, sendo mais agressivas e impulsivas do que as crianças pertencentes aos outros dois tipos, tendem a serem impopulares e apresentarem altas taxas de rejeição por parte dos colegas (ROHDE *et al.*, 2000; GONÇALVES; PUREZA; PRANDO, 2011).

Embora transtornos de conduta e de oposição ocorram mais frequentemente em crianças com qualquer um dos tipos de TDAH do que em crianças normais, o tipo combinado está mais fortemente associado a esses comportamentos. Por isso, o tipo combinado traz ao indivíduo maiores prejuízos acadêmicos, laborais e sociais. Ademais, o tipo combinado provoca também um maior prejuízo no funcionamento

global, quando comparado aos dois outros grupos (MILLSTEIN *et al.*, 1997; ROHDE *et al.*, 2000; SOUZA *et al.*, 2001; MURPHY; BARKLEY; BUSH, 2002).

Quadro 8 – Critérios clínicos para o diagnóstico do TDAH, segundo o DSM-5

A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado por (1) e/ou (2), nos quadros 9 e 10, respectivamente.

B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.

C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes (*e.g.* em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).

D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional ou de que reduzem sua qualidade.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (*p. ex.*, transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno da personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).

Fonte: Adaptado de (APA, 2013)

Quadro 9 – Critérios clínicos de desatenção para o diagnóstico do TDAH, segundo o DSM-5

(1) DESATENÇÃO

Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em inconsistência ao nível do desenvolvimento e impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

- a. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (e.g. negligência ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).
- b. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (e.g. dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).
- c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (e.g. parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).
- d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (e.g. começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).
- e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (e.g. dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mau gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).
- f. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (e.g. materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).
- g. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados).
- h. Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas (e.g. realizar tarefas, obrigações; para adolescentes mais velhos e adultos, retornar ligações, pagar contas, manter horários agendados).

Fonte: Adaptado de (APA, 2013)

Quadro 10 – Critérios clínicos de hiperatividade e impulsividade para o diagnóstico do TDAH, segundo o DSM-5

(2) HIPERATIVIDADE E IMPULSIVIDADE

Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses inconsistente com o nível do desenvolvimento e impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

- a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.
- b. Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (*e.g.* sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).
- c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado (nota: em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude).
- d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
- e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado” (*e.g.* não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).
- f. Frequentemente fala demais.
- g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (*e.g.* termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).
- h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (*e.g.* aguardar em uma fila).
- i. Frequentemente interrompe ou se intromete (*e.g.* mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

Fonte: Adaptado de (APA, 2013)

Além dos critérios diagnósticos estabelecidos pela APA, testes psicológicos também podem ser instrumentos úteis para auxiliar o processo diagnóstico do TDAH. É consenso que o diagnóstico não pode ser estabelecido através de apenas uma via de investigação, dessa forma, justifica-se a aplicação dos testes não só para investigar o TDAH, mas também déficits de aprendizado e deterioração mental geral. Ademais, uma avaliação extensa e bem realizada pode esclarecer sintomas e descartar suspeitas de falsos positivos. Mesmo que o clínico já tenha confirmado o diagnóstico, a realização de uma avaliação neuropsicológica pode fornecer informações que porventura auxiliarão na aplicação de um plano terapêutico apropriado, mais efetivo (LOPES; NASCIMENTO; BANDEIRA, 2005; GRAEFF; VAZ, 2008).

4.3.5.1 Diagnóstico diferencial

De acordo com Moraes, Silva e Andrade (2007) e Davidson (2008), identificar o TDAH em indivíduos requer uma consideração cuidadosa dos diagnósticos diferenciais, pois pode ser difícil diferenciar o TDAH de várias outras condições psiquiátricas, incluindo depressão maior, transtorno bipolar, ansiedade generalizada, TOC, abuso ou dependência de substâncias, transtornos de personalidade (*borderline* e antissocial) e dificuldades de aprendizagem. Por exemplo, o diagnóstico diferencial de TDAH a partir de transtornos de humor e comportamento pode ser difícil devido a características comuns, como alterações de humor, incapacidade de concentração, problemas de memória, inquietação e irritabilidade. O diagnóstico diferencial de dificuldades de aprendizagem também pode ser difícil devido aos aspectos funcionais inter-relacionados dos distúrbios que têm como resultado comum o baixo desempenho acadêmico.

Para tal, o Conselho Federal de Psicologia, através da Resolução 09/2018, estabelece diretrizes para a realização de Avaliação Psicológica no exercício profissional do psicólogo. A Resolução 009/2018 também regulamenta o Sistema de Avaliação dos Testes Psicológicos (SATEPSI). No âmbito do TDAH, o SATEPSI aprova sete testes para fins de diagnóstico diferencial ou comorbidade, que se apresentam validados em todo o território nacional, a saber: 1. TDAH (Escala de Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade); 2. Wisconsin; 3. D-2 (Atenção Concentrada); 4. Figuras Complexas de Rey; 5. Teste Visomotor de Bender; 6. WAIS

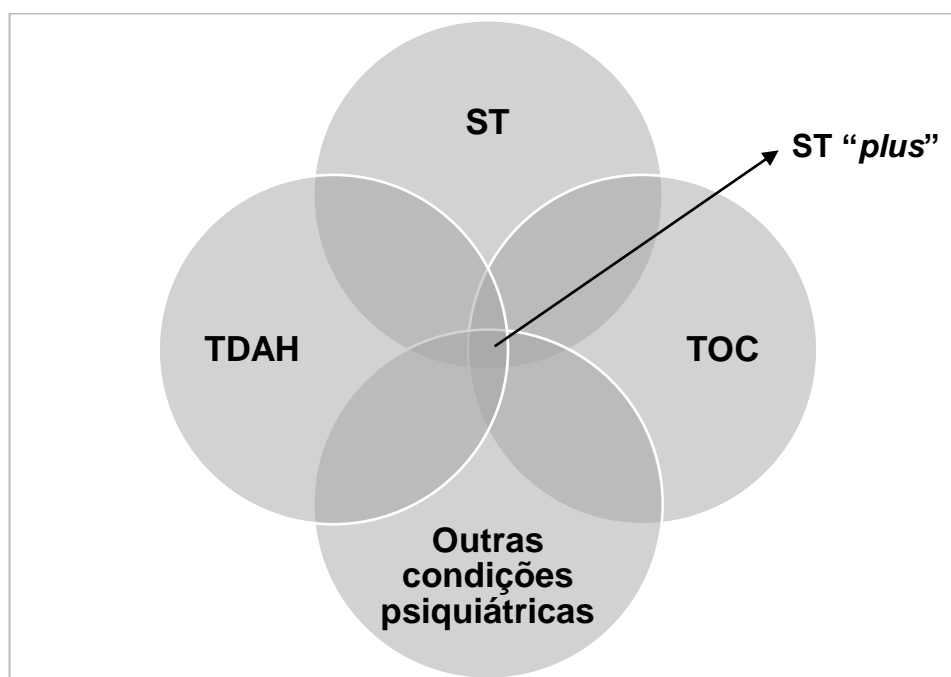
III; 7. Escalas Beck (CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA, 2018; SATEPSI, 2018).

Portanto, faz-se necessário que os profissionais de saúde não apenas tenham entendimento das doenças do comportamento, mas também tenham senso e empatia para lidar com os pacientes e suas dificuldades, assimilando as complexidades associadas ao grau de falta de adaptação aos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, relacionados aos níveis de idade adequados (LOPES; NASCIMENTO; BANDEIRA, 2005).

4.4 Aspectos clínicos, neuroanatômicos e neurofisiológicos da Síndrome de Tourette associada ao Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

Como brevemente mencionado no capítulo de características clínicas da ST, alguns clínicos/pesquisadores subdividem a síndrome em três categorias, sendo: (1) ST “pura”, onde o paciente apresenta somente tiques motores e fônicos; (2) ST “*full blown*”, que se manifesta juntamente com os fenômenos de coprolalia, copropraxia, ecopraxia, palilalia e ecolalia; e (3) ST “*plus*”, que inclui TOC, TDAH e outras condições psiquiátricas (figura 4) (ROBERTSON; EAPEN, 2013).

Figura 4 – Perfil de comorbidade da ST “plus”



Fonte: Adaptado de (PATEL; JANKOVIC, 2015). Legenda: ST = Síndrome de Tourette; TOC = Transtorno Obsessivo-Compulsivo; TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

Estudos estatísticos apontam que uma alta proporção de indivíduos com ST (61%-96%) tem pelo menos um transtorno psiquiátrico comórbido, indicando que a forma “*plus*” da síndrome é a mais prevalente. De maneira oposta, a ST “pura” é extremamente rara, ocorrendo em menos de 10% dos casos. Em estudo recente, pesquisadores analisaram 1374 pacientes com ST, nos períodos de 1992 a 2008 e

encontraram uma prevalência de comorbidade psiquiátrica de 85,7% na população estudada (HIRSCHTRITT *et al.*, 2015; ROBERTSON; EAPEN; CAVANNA, 2015).

Nessa vertente, parece haver um consenso de que a desordem psiquiátrica mais comum associada à ST é o TDAH, seguida pelo TOC. A prevalência das comorbidades tende a diferir entre estudos, pois depende do método aplicado para avaliação. Ferreira, Pio-Abreu e Januário (2014) apontam que 49 a 83% dos pacientes com ST também apresentam TDAH e 40 a 75% manifestam TOC. Robertson, Eapen e Cavanna (2015) apontam taxas de comorbidade de 35 a 90% para TDAH e 30 a 50% para TOC. Já Kumar, Trescher e Byler (2016) indicam que o TDAH existe em comorbidade com a ST em 60 a 80% dos pacientes e o TOC em 11 a 80% deles.

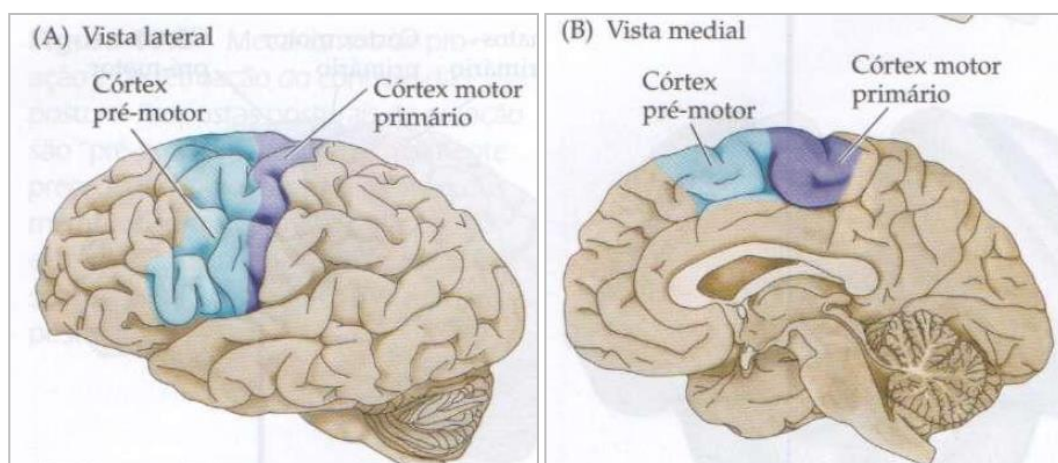
No que diz respeito a manifestação dos sintomas, observa-se que em pacientes jovens que apresentam o TDAH como comorbidade, há o predomínio de comportamentos hiperativo-impulsivos. Além disso, a presença e gravidade do TDAH são fatores predisponentes de problemas comportamentais; como mencionado no tópico de diagnóstico do TDAH, o tipo predominantemente hiperativo-impulsivo apresenta altos índices de transtornos de conduta, quando comparado aos outros dois tipos (EL-MALHANY *et al.*; 2015).

De acordo com Kumar, Trescher e Byler (2016) a apresentação de sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com ST pode ser diferente da apresentação típica de pacientes com TOC isolado. Por exemplo, em pacientes com ST, relata-se maiores taxas de obsessões e compulsões com simetria, ordem, alinhamento e contagem obsessiva, enquanto que em pacientes com TOC primário relata-se maior prevalência de medos de contaminação, lavagem compulsiva e rituais de limpeza.

Tendo em vista a sobreposição de sinais, sintomas e comportamentos entre essas três condições, diversas pesquisas têm sido desenvolvidas ao longo dos anos para tentar determinar o mecanismo exato pelo qual essas doenças atuam. Mesmo que avanços importantes tenham sido conquistados, os pesquisadores até então trabalham com hipóteses. A teoria melhor aceita é que a manifestação da ST, TDAH e TOC resulte de uma disfunção no circuito córtico-estriado-tálamo-cortical (CETC), responsável por mediar as atividades motora, cognitiva, emocional e sensorial (MINK, 2001; HABER; CALZAVARA, 2009; EL-MALHANY *et al.*; 2015; HASHEMIYOON; KUHN; VISSER-VANDEWALLE, 2017).

Conceitualmente, o CETC é um circuito subcortical que conecta os núcleos da base (NB) à maioria das subáreas do córtex motor, a saber, córtex motor primário, pré-motor e motor suplementar (figura 5). Enquanto que os córtices pré-motor e motor suplementar são responsáveis pelo planejamento dos movimentos, os NB estão envolvidos no aprendizado e memória, além de serem os grandes responsáveis pela automatização dos movimentos aprendidos (GRAYBIEL, 2005; PURVES *et al.*, 2010; BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

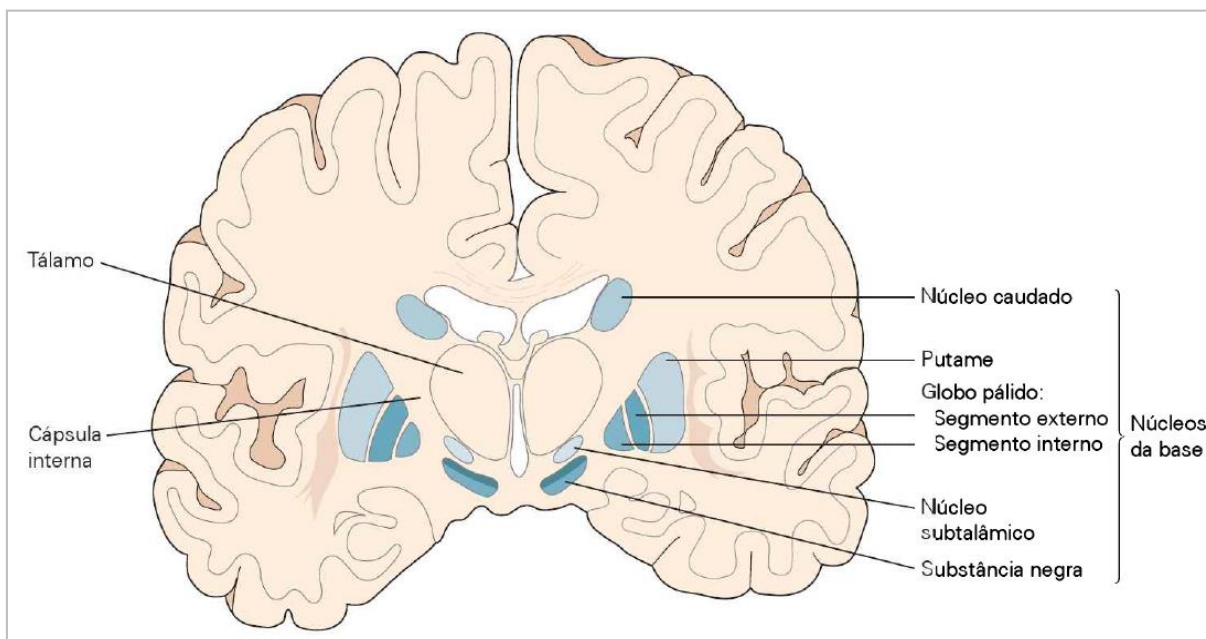
Figura 5 – Desenho esquemático do córtex motor primário e área pré-motora no córtex cerebral humano em visão (A) lateral e (B) medial



Fonte: (PURVES *et al.*, 2010)

A expressão *núcleos da base* refere-se a um amplo e funcionalmente distinto conjunto de núcleos neurais que se localizam em áreas profundas dos hemisférios cerebrais (figura 6). Essas estruturas são importantes na função motora e compreendem: núcleo estriado (*caudado* e *putâmen*), *globo pálido*, *substância negra* (SNr) e *núcleo subtalâmico* (NST) (PURVES *et al.*, 2010; KANDEL *et al.*, 2014).

Figura 6 – Desenho esquemático do encéfalo humano evidenciando os núcleos da base e estruturas adjacentes em visão coronal



Fonte: (KANDEL *et al.*, 2014)

Sucintamente, o *núcleo estriado* atua como principal aferência dos NB, recebendo o comando de planejamento do movimento via córtex motor. Os axônios provenientes do córtex motor realizam sinapses glutamatérgicas (portanto excitatórias) com uma classe de células do corpo estriado denominadas neurônios espinhosos médios, sendo que as árvores dendríticas desses axônios se projetam e interagem com os demais NB através de sinapses do tipo GABAérgicas (inibitórias) (LENT, 2010; PURVES *et al.*, 2010).

O globo pálido, por sua vez, representa o próximo estágio no processamento da informação que os NB realizam. Morfologicamente, ele é subdividido em dois núcleos: externo (GPe) e interno (GPi), que possuem funções antagônicas na circuitaria motora (KANDEL *et al.*, 2014). A fim de racionalizar as informações e favorecer um melhor entendimento, suas funcionalidades individuais serão melhor descritas nos parágrafos subsequentes.

A terceira estrutura que possui extrema importância nesse circuito é o NST, que assim como o estriado, é considerado um núcleo de entrada de estímulos para os NB, pois também recebe projeções do córtex motor. A quarta e última estrutura é a SNr. Sucintamente, a SNr é responsável pela inibição maciça dos NB por meio de sinapses

dopaminérgicas e é a principal fonte de saída do complexo formado por eles (LENT, 2010; PURVES *et al.*, 2010).

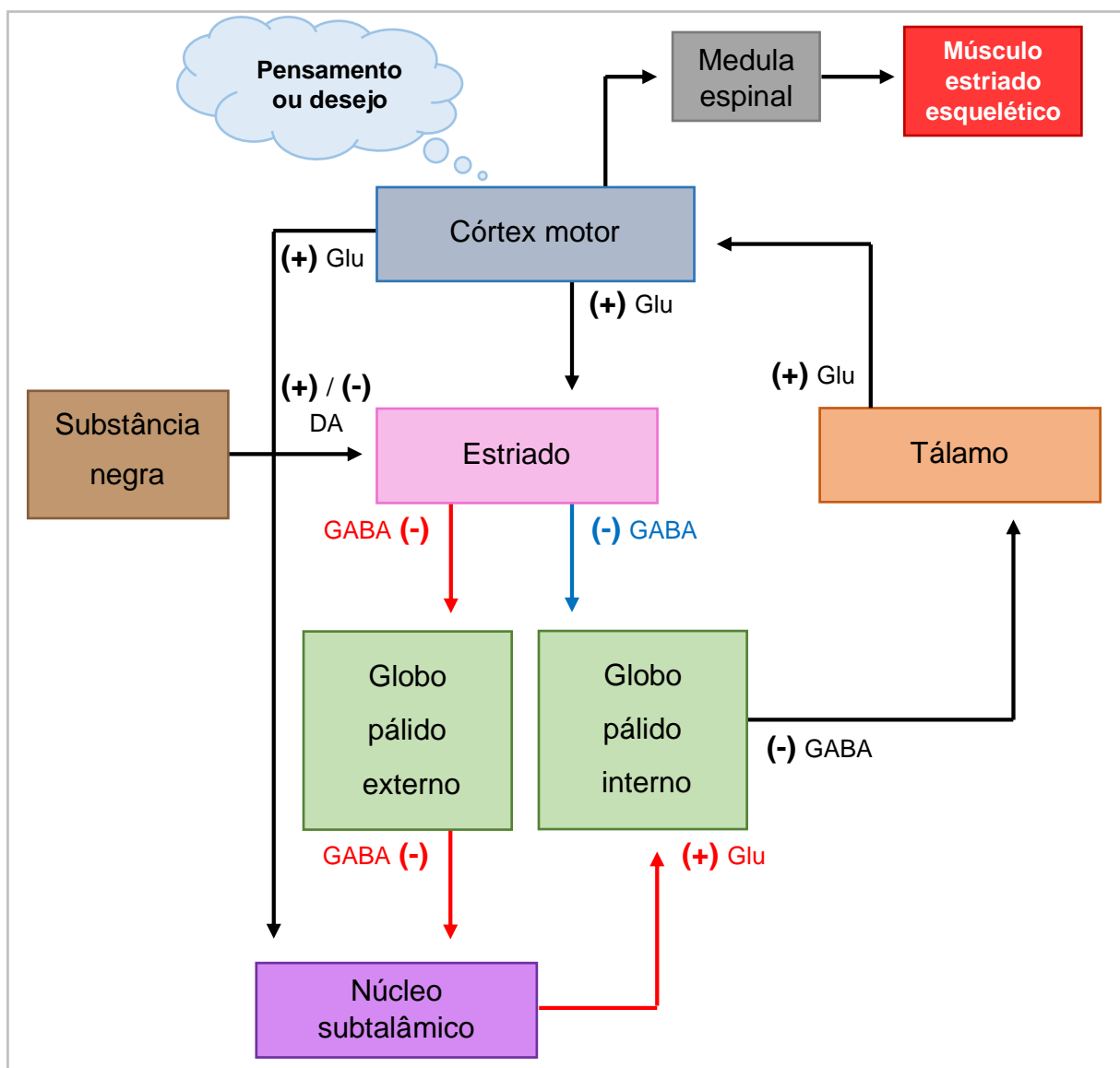
De modo geral, as informações originárias do córtex motor podem seguir duas vias principais ao chegar ao núcleo estriado: uma via direta, que conecta o estriado diretamente ao GPi, e uma via indireta, que apresenta estágio sináptico intermediário no GPe. Dependendo da via ativada, essas ações culminarão em iniciação ou finalização/inibição de uma ação ou movimento específico (LENT, 2010; BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

Fisiologicamente, tanto o GPi quanto a SNr têm a função de inibir tonicamente o tálamo, para que este não ative o córtex motor e gere ações não programadas a todo momento. Dessa forma, para que uma ação seja iniciada, os neurônios pertencentes ao núcleo estriado inibem os neurônios do GPi e da SNr. Esse mecanismo de inibir uma ação inibitória resulta em desinibição dos neurônios talâmicos que por sua vez estimulam o córtex motor, que responde na forma de ação. Ou seja, a via direta atua deflagrando o movimento. Pelo fato de inibir o GPi/SNr de maneira monossináptica, essa via que faz a conexão entre o núcleo estriado e o GPi/SNr é chamada de via direta (KOLB; WHISHAW, 2010; BRANDÃO; GRAEFF, 2014; LENT, 2015).

Já pela via indireta, há a participação de outras duas estruturas: GPe e NST, onde o GPe tem a função de exercer inibição tônica sob o NST. Ao receber estímulos do córtex motor, o núcleo estriado pode inibir tanto o GPi (pela via direta, como já mencionado), quanto o GPe, ao passo que ao inibir este último, o NST fica “liberado” da inibição do mesmo, e envia estímulos excitatórios ao GPi. Ao reativar os neurônios do GPi, estes voltam a exercer a função de inibir tonicamente o tálamo e conseqüentemente o córtex motor. Ou seja, a via indireta inibe a ação específica que foi iniciada pela via direta. Portanto, fazendo uma analogia, pode-se dizer que a via direta corresponde a um acelerador de um carro, enquanto a via indireta corresponde ao freio (KOLB; WHISHAW, 2010; BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

Como pode-se perceber, as estruturas pertencentes aos NB desempenham funções de entrada e saída de informações, formando um circuito (figura 7). Independente da via ativada (direta ou indireta), os estímulos que saem do córtex motor retornam a ele, conferindo, portanto, um circuito de *feedback* (LENT, 2010).

Figura 7 – Representação esquemática da circuitaria dos núcleos da base



Fonte: Adaptado de (MERCADANTE *et al.*, 2004; KOLB; WHISHAW, 2010; PURVES *et al.*, 2010; BRANDÃO; GRAEFF, 2014; CALIGIORE *et al.*, 2017). Legenda: (+) = conexões excitatórias; (-) = conexões inibitórias; Glu = glutamato; GABA = ácido γ -aminobutírico; DA = dopamina; conexão em azul = via direta; conexões em vermelho = via indireta.

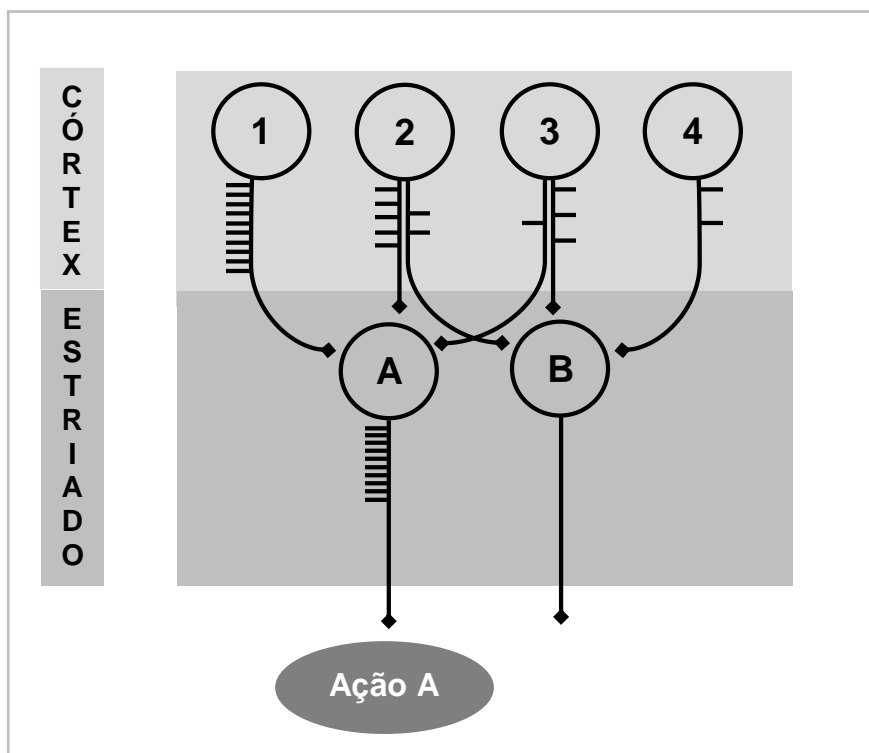
Após analisar as informações descritas acima e observar a figura 7, fica evidente que o núcleo estriado desempenha um dos mais nobres papéis dentro do circuito dos NB. Isso se deve ao fato de que ele funciona como um filtro, selecionando as ações que serão iniciadas e concluídas. Basicamente, o que determina a função normal dos NB é o equilíbrio entre as desinibições talâmica e subtalâmica nessas vias (MA, 2006; BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

O mecanismo exato pelo qual o estriado determina a via a ser empregada ainda não está totalmente esclarecido, entretanto acredita-se que os neurônios pertencentes a ele disputam entre si para cumprir os objetivos delineados pelo córtex pré-frontal (CPF), centro da tomada de decisões, com o objetivo de deixar passar apenas informações mais relevantes para a escolha da ação apropriada. Numa situação onde se pretende iniciar ou parar um movimento, os neurônios mais despolarizados (ou mais ativados) pelo estímulo do CPF e córtex motor ‘vencem’ a disputa por serem capazes de ‘derrotar’ a inibição tônica a qual estão sujeitos (BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

Dessa forma, quando estímulos corticais são recebidos pelo estriado, este pode reforçar a supressão de programas motores que não contribuem para a tomada de decisão, simplesmente não escolhendo neurônios menos ativos ou facilitar a via direta caso haja forte ativação cortical em áreas que codificam informações relevantes para a tomada de decisão, ou seja, respondendo de forma maciça aos neurônios mais ativos (figura 8) (PURVES *et al.*, 2010; BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

A figura 8 exemplifica um esquema de filtro de informações realizado pelo estriado, ao estimular a via direta. Os números 1-4 representam os neurônios corticais que realizam sinapses com os 2 neurônios estriatais, representados por A e B e os traços paralelos indicam a frequência de disparos de potenciais de ação. Como pode-se perceber, os neurônios corticais mais ativos são o 1 e 2, dessa forma, os neurônios estriatais devem obrigatoriamente responder a eles. Consequentemente, houve a ativação do neurônio A, pois este amplificou os sinais que recebeu de 1 e 2. O neurônio B, em contrapartida, não foi capaz de gerar potencial de ação, pois anulou as informações vindas de 3 e 4. Como consequência dessa situação hipotética, a ação A foi priorizada (BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

Figura 8 – Esquema de filtro de informações corticais realizada pelo núcleo estriado (caudado e putâmen)



Fonte: Adaptado de (BRANDÃO; GRAEFF, 2014)

As conexões internas dos NB incluem ainda uma projeção nigroestriatal dopaminérgica. A dopamina (DA) é um neurotransmissor particularmente importante nesse contexto, uma vez que controla não só processos fisiológicos como recompensa, emoções, cognição e memória, como também a atividade motora (RANG *et al.*, 2007; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Conceitualmente, os neurônios dopaminérgicos podem ser encontrados em três sistemas principais no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo: sistema túbero-hipofisário (função neuroendócrina), vias mesolímbicas e mesocorticais (efeitos comportamentais) e via nigroestriada (sistemas motores). A via nigroestriada responde por cerca de 75% da DA no cérebro, consistindo em corpos celulares na SNr cujos axônios terminam no núcleo estriado (RANG *et al.*, 2007). Alguns neurônios da SNr podem fornecer aferências excitatórias aos neurônios que saem do núcleo estriado e se projetam ao GPi e aferências inibitórias aos neurônios que se projetam ao GPe. Essa dualidade se dá pelo fato de que os neurônios do núcleo estriado

expressam dois subtipos distintos de receptores de dopamina – D₁ e D₂ –, que possuem funções antagônicas no arranjo cerebral (PURVES *et al.*, 2010; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A subfamília D₁ consiste nos subtipos D₁ e D₅; ambos são receptores acoplados à proteína G (GPCRs) que ao se acoplarem a G_s, *estimulam* a produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) celular. Já a subfamília D₂ (farmacologicamente mais importante no SNC) contém os receptores D₂, D₃ e D₄, que ao se acoplarem a G_i, *inibem* a produção de AMPc. Esse arranjo sugere que DA exerce seus efeitos sobre os neurônios do núcleo estriado modulando suas respostas às aferências corticais, estando os receptores do subtipo D₁ posicionados para aumentar a aferência excitatória do córtex motor (contribuindo, portanto, para a ativação da via direta), enquanto que os receptores do subtipo D₂ estariam posicionados para impedir essa excitação. Ou seja, a SNr é capaz de ativar (ou facilitar) alguns neurônios do estriado e inibir outros (RANG *et al.*, 2007; LENT, 2010; PURVES *et al.*, 2010; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Apesar do papel da dopamina na regulação do equilíbrio entre vias direta e indireta ser uma hipótese amplamente estudada, é importante ressaltar que a via nigroestriada não é ativada especificamente em função de estímulos de caráter motor. Ao invés disso, o funcionamento desses neurônios está associado também às informações de reforço comportamental. Por conta disso, diversos estudos têm sido publicados no intuito de descrever o papel da DA no aprendizado por reforço (GLIMCHER, 2011; MORITA *et al.*, 2013; KANDEL *et al.*, 2014).

Atualmente os pesquisadores trabalham com a hipótese do '*erro de previsão de recompensa*'. De acordo com esse modelo, os neurônios dopaminérgicos têm sua atividade modulada quando há uma diferença entre as recompensas previstas e as de fato recebidas. Por exemplo, a resposta dopaminérgica à recompensa desaparece quando a recompensa é esperada; por outro lado, se houver uma surpresa e uma recompensa adicional ocorrer, os neurônios dopaminérgicos disparam uma resposta intensa; já em uma situação onde não haja recompensa, a atividade dos neurônios dopaminérgicos diminui (BAYER; GLIMCHER, 2005; SCHULTZ, 2016).

Ou seja, caso a recompensa seja diferente da previsão, instala-se um erro de previsão de recompensa. Como resultado deve-se atualizar a previsão e mudar o

comportamento. Especificamente, se a recompensa for melhor do que o previsto (erro de previsão positivo), a previsão se torna melhor e o indivíduo persiste no comportamento que resultou nessa recompensa. Se a recompensa for pior do que a previsão (erro de previsão negativo), tende-se a evitar aquele comportamento no futuro. Em ambos os casos, a previsão e o comportamento mudam. Em contraste, se a recompensa é exatamente como prevista, não há erro de previsão, e o comportamento se mantém inalterado, basicamente não se aprende nada (SCHULTZ, 2016).

A ideia por trás da hipótese do erro de previsão de recompensa é que muitas vezes o aprendizado se consolida através dos erros cometidos. Embora os erros geralmente sejam mal considerados, eles, no entanto, auxiliam na obtenção de uma tarefa e de uma recompensa. Se nenhum erro adicional ocorrer, o comportamento não será alterado até o próximo erro. Esse modelo se aplica à todas as esferas do aprendizado, especialmente o aprendizado motor (SCHULTZ, 2016).

No que se refere aos achados fisiopatológicos, importantes avanços têm sido conquistados nas últimas décadas, devido à publicação de estudos relevantes nas áreas de neuroanatomia e neurobiologia, principalmente. Além disso, diversas pesquisas no campo da neuroimagem têm sido publicadas com o objetivo de determinar a localização exata das anormalidades no cérebro de pacientes com ST, TDAH e TOC (TEIXEIRA *et al.*, 2011; HALLETT, 2015).

Em relação a ST, a teoria predominantemente aceita para explicar a fisiopatologia diz respeito a disfunção do circuito dopaminérgico. Postula-se que exista uma atividade aumentada da via direta e uma diminuição da atividade da via indireta. O efeito líquido desse desequilíbrio entre as vias seria uma liberação maciça de aferências excitatórias ao córtex motor (MÜLLER-VAHL *et al.*, 2000; MUKHIDA *et al.*, 2008).

Os possíveis mecanismos pelos quais a DA influencia na ST incluem: (i) hipersensibilização e (ii) hiperinervação dopaminérgica. Em relação à primeira, existem fortes evidências que sugerem uma hiperatividade dos sistemas dopaminérgicos. Supõe-se que na ST há uma hipofunção do desenvolvimento de neurônios dopaminérgicos levando a hipersensibilização do receptor de dopamina. Uma função importante da DA é atuar no sistema de recompensa, como já descrito.

Se realizar um tique alivia o desejo e faz com que o paciente se sinta melhor, isso é essencialmente uma recompensa (NOMURA; SEGAWA, 2003; SEGAWA, 2003; BUSE *et al.*, 2013; DENYS *et al.*, 2013).

Com o intuito de validar a hipótese dopaminérgica, diversos estudos de neuroimagem têm sido realizados em pacientes com ST. Por meio destes, têm-se revelado certa hiperatividade no sistema de transporte da dopamina, chamado de DAT. Por exemplo, utilizando a técnica de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (do inglês *single photon emission computed tomography* [SPECT]), pesquisadores demonstraram aumento da ligação do transportador de dopamina no corpo estriado em pacientes com ST, sugerindo uma densidade elevada de terminais pré-sinápticos dopaminérgicos e de receptores de dopamina D₂ pós-sinápticos, particularmente no estriado ventral. Esse aumento de densidade resultaria em aumento dos níveis de dopamina no terminal axônico e hipersensibilização do receptor dopaminérgico pós-sináptico (ALBIN *et al.*, 2003; CHEON *et al.*, 2004; SERRA-MESTRES *et al.*, 2004).

Além da teoria dopaminérgica, outras hipóteses têm sido desenvolvidas no intuito de elucidar a origem e fisiopatologia dos tiques na ST. Como mencionado no tópico anterior, o estriado realiza um processo de seleção de ação, isto é, facilita a ação de movimentos selecionados e inibe os programas motores concorrentes. Seguindo esse raciocínio, os pesquisadores então teorizam que os tiques seriam resultado de uma anormalidade excitatória focal no estriado, que causaria uma inibição exacerbada de apenas um grupo de neurônios no GPi e, por sua vez, uma forte desinibição de neurônios talâmicos (FELLING; SINGER, 2011).

Com o auxílio da técnica de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (do inglês *positron emission tomography* [PET]), diversos pesquisadores (Stoetter *et al.* [1992], Braun *et al.* [1993], Stern *et al.* [2000] e mais recentemente Kumar, Williams e Chugani [2014]) foram capazes de identificar diferenças metabólicas no cérebro de pacientes com ST, em comparação ao grupo-controle. Por exemplo, Eidelberg *et al.* (1997), identificaram aumentos bilaterais no córtex pré-motor, na área motora suplementar e no mesencéfalo de pacientes tourréticos. Além disso, observou-se diminuições consideráveis no metabolismo do núcleo caudado e do tálamo, associados a reduções na atividade metabólica do núcleo lentiforme (putâmen + globo pálido) e do hipocampo.

Análises volumétricas realizadas com o objetivo de evidenciar mudanças neuroanatômicas nesses pacientes apresentam resultados notáveis. No maior estudo de coorte realizado nos Estados Unidos até a data, Peterson *et al.* (2003) identificaram uma diminuição volumétrica leve no núcleo caudado de crianças e adultos com ST. Essa descoberta foi apoiada por um estudo de gêmeos realizado por Hyde *et al.* (1995), que mostrou que os irmãos mais severamente afetados pela ST eram os mesmos que apresentavam um caudado relativamente menor. Bloch *et al.* (2005) demonstraram em estudo longitudinal que o volume do núcleo caudado na infância correlacionou-se significativamente e inversamente com a gravidade dos tiques no início da idade adulta.

Em relação ao TOC, os estudos em neuroimagem funcional têm mostrado resultados interessantes. Em vários estudos, pôde-se perceber que mesmo em repouso, indivíduos com TOC possuem aumento da atividade no córtex frontal (especialmente a área orbitofrontal), cíngulo e estriado. Utilizando as técnicas de PET e SPECT para investigar a atividade cerebral no TOC, pesquisadores puderam apoiar esses achados, mostrando inclusive diferenças funcionais específicas em regiões do cérebro, principalmente na cabeça do núcleo caudado. Dessa forma, as evidências apontam que pacientes com TOC exibem conectividade funcional frontostriatal hiperativada (ABRAMOVITCH *et al.*, 2015; KOEN; STEIN, 2015).

No que diz respeito a análises volumétricas realizadas em cérebros de pacientes com TOC, os resultados se mostram conflitantes. Alguns estudos relatam aumento do volume do núcleo caudado em indivíduos com TOC. Por exemplo, ao investigar alterações na matéria cinzenta em indivíduos com TOC, pesquisadores encontraram aumento de volume de substância cinzenta em núcleos lenticulares bilaterais, estendendo-se aos núcleos caudados. No entanto, outros estudos mostraram diminuição do volume desse núcleo. A inconsistência desses achados pode ser reflexo da heterogeneidade do TOC. Em outras palavras, a redução no volume do caudado pode ser mais evidente em indivíduos que apresentam o TOC com outra comorbidade (como tiques). Outro modelo explicativo seria que o volume do caudado em indivíduos com TOC pode sofrer alterações volumétricas ao longo do tempo (SHEPPARD *et al.*, 1999; KOEN; STEIN, 2015).

Assim como ocorre na ST e no TOC, diversos estudos têm sido publicados com o intuito de determinar o mecanismo pelo qual o TDAH se desenvolve. Nas últimas

duas décadas, as teorias neurobiológicas do TDAH centraram-se em dois modelos comuns, mas não mutuamente exclusivos; alguns trabalhos enfatizam que o TDAH é produto de um déficit de certos neurotransmissores; outros autores apontam que se trata de um déficit funcional do lobo frontal. Embora o consenso ainda não tenha sido alcançado sobre as principais vias neurais que levam ao distúrbio (potencialmente resultado da heterogeneidade da doença), existem várias linhas de evidência que sustentam ambos os modelos e sugerem que ambos estão envolvidos na doença (LOPES; NASCIMENTO; BANDEIRA, 2005; MATTHEWS; NIGG; FAIR, 2014).

As primeiras hipóteses que correlacionaram uma hipofunção cerebral ao TDAH foram baseadas em várias observações de alteração funcional e volumétrica nas matérias branca e cinzenta no lobo frontal desses pacientes. De maneira geral, estudos volumétricos apontam uma redução de 3 a 5% no volume cerebral e uma redução de até 8% no metabolismo geral da glicose cerebral em pacientes com TDAH. Particularmente, essas anormalidades têm sido observadas em áreas específicas do lobo frontal, como o CPF, núcleo caudado e cerebelo (BRANDÃO; GRAEFF, 2014; SHARMA; COUTURE, 2014).

É sabido que disfunções nessas áreas implicam em déficits no processamento cognitivo, atenção, planejamento motor, velocidade de processamento de respostas e outros problemas comportamentais comumente observados em indivíduos com TDAH. Por conta disso, tem ganhado força a hipótese da insuficiência do controle inibitório cortical frontal no TDAH (BRANDÃO; GRAEFF, 2014).

A atividade neural nessas áreas é extremamente sensível ao ambiente neuroquímico e é mantida pela DA e NE atuando em conjunto através de múltiplos receptores que podem ser pré-sinápticos ou pós-sinápticos. Esse fator dá subsídios para uma melhor compreensão da segunda hipótese inerente à fisiopatologia do TDAH. Vários estudos apontam que a densidade de receptores dopaminérgicos se encontra diminuída em algumas regiões do cérebro de pacientes com TDAH (SHARMA; COUTURE, 2014).

É descrito na literatura que a depleção global ou parcial de DA e NE no CPF, interferem negativamente nas funções de atenção e de memória operacional, que permitem o desenvolvimento de estratégias de ação bem-sucedidas. As funções mentais específicas que permitem o autocontrole são conhecidas como *funções*

executivas. Em síntese, as funções executivas são processos de controle que envolvem a capacidade inibitória, demora no tempo de resposta que possibilite o indivíduo a iniciar, manter, deter e trocar seus processos mentais para o qual deve estabelecer prioridades, organizar-se e colocar em prática uma estratégia. São incluídas nessa categoria as atividades voluntárias, interpretativas e que suprimem informações supérfluas e distratoras (LOPES; NASCIMENTO; BANDEIRA, 2005; PEREIRA; ARAÚJO; MATTOS, 2005).

Embora nenhuma diminuição de densidade em receptores ou polimorfismos genéticos relacionados ao sistema noradrenérgico tenham sido determinados no TDAH, uma disfunção em receptores $\alpha 2A$, por exemplo, poderia acarretar em déficit de atenção e diminuição no controle de impulsos. Em conjunto, esses estudos não só reforçam as teorias de que no TDAH ocorre hipofunção dopaminérgica e noradrenérgica no lobo frontal, como também mostram uma perfeita concordância com o mecanismo de ação dos medicamentos usados para tratar o transtorno. Por exemplo, o metilfenidato e as anfetaminas aumentam a transmissão de DA no CPF, enquanto que a clonidina e guanfacina estimulam os receptores $\alpha 2A$ pré-sinápticos diretamente (SHARMA; COUTURE, 2014).

O que todas as evidências apresentadas acima sugerem? Um núcleo caudado disfuncional em pessoas com ST, TOC e TDAH, é incapaz de regular adequadamente a transmissão de informações entre o tálamo e o córtex, desorganizando todo o circuito CETC. Ou seja, o funcionamento deficiente do núcleo caudado pode, nos três transtornos, resultar em ativação anormal do tálamo. Essa ativação maciça pode ser traduzida na forma de eventos preocupantes, obsessões e compulsões (no caso do TOC), controle inibitório prejudicado (no caso do TDAH) e é claro, tiques no caso da ST (SHEPPARD *et al.*, 1999; ROSÁRIO-CAMPOS; MERCADANTE, 2000; GRAEFF, 2001; PLESSSEN; ROYAL; PETERSON, 2007; GRAEFF, 2008).

De acordo com Sheppard *et al.* (1999), todas as três condições podem ser consideradas desordens de desinibição: TS e TOC estão associadas a falhas em inibir comportamentos repetitivos voluntários e involuntários e TDAH, uma incapacidade de inibir comportamentos socialmente inaceitáveis, respostas verbais e ações impulsivas. Não é de surpreender, portanto, que uma proporção substancial de pacientes com ST vivencie comportamentos obsessivo-compulsivos em algum momento na progressão do distúrbio e, inversamente, pacientes com TOC frequentemente exibem tiques

simples e/ou complexos. As semelhanças clínicas e comorbidade da ST com TDAH são menos profundas, mas está claro que as crianças com ST estão, até certo ponto, predispostas a desenvolver TDAH (embora as crianças com TDAH não pareçam apresentar um risco maior do que o normal de desenvolver ST).

Por fim, é necessária uma compreensão mais profunda de como o funcionamento neuroanatômico normal e a neuroquímica do circuito CETC são comprometidos nesses transtornos. Em particular, é importante tentar entender por que o ambiente funcional e neuroquímico em um cérebro tourrético pode predispor um indivíduo a desenvolver comportamentos comórbidos, como o TOC e TDAH. Além disso, questiona-se: por que há uma incidência comparativamente baixa de tiques comórbidos em portadores de TDAH e TOC? A contínua integração de pesquisas de neuroimagem, genética, epidemiológica, neurofarmacológica e comportamental dentro dessa estrutura de circuitos paralelos pode, com o tempo, iluminar as diferentes faces da TS, TOC e TDAH (SHEPPARD *et al.*, 1999).

4.5 Tratamento

Atualmente, não há cura para a ST. Além disso, como quase todos os casos de ST estão associados a comorbidades, as opções terapêuticas devem ter como objetivo aliviar a gravidade e a frequência de tiques, além de tratar os transtornos comórbidos, que costumam ser mais problemáticos. Para tal, três características da ST devem ser levadas em consideração ao planejar estratégias de tratamento: (1) perfil individualizado do paciente, devido à variabilidade dos sintomas que surgem de uma variedade de comorbidades; (2) localização, frequência e intensidade dos sintomas, que podem ocorrer ao longo de um intervalo de minutos a meses; e (3) a história natural dos sintomas, que aumentam na primeira infância e podem diminuir na idade adulta (HASHEMIYOON; KUHN; VISSER-VANDEWALLE, 2017).

De acordo com Oliveira e Massano (2012) há uma variedade de métodos que podem ser usados para ajudar pacientes com tiques, incluindo estratégias comportamentais, farmacológicas e/ou cirúrgicas, conforme a gravidade dos sintomas (figura 9). Hounie e Petribú (1999), Shprecher e Kurlan (2009) e Hallett (2015) apontam que a filosofia do tratamento deve ser conservadora, com o intuito de evitar *medicalização*; por exemplo, em pacientes que apresentam apenas tiques leves, os efeitos do tratamento farmacológico podem ser piores do que os sintomas da própria síndrome; para esses pacientes, intervenções comportamentais podem ser suficientes para amenizar os sintomas.

Devido a novos dados sobre a eficácia da terapia comportamental (especialmente o Treinamento de Reversão de Hábitos [TRH] e a Terapia de Exposição e Prevenção de Resposta [EPR]), recomenda-se que ela seja a primeira linha de tratamento para a ST. Em relação a TRH, este procedimento decorre da ideia de que os tiques são hábitos. Os pacientes são ensinados a reconhecer as sensações premonitórias e a tentar lidar com elas fazendo algo mais socialmente aceito do que um tique. Ou seja, a base do TRH consiste em promover a conscientização do paciente em relação a seus tiques e em treinar comportamentos competitivos. Já a terapia de EPR baseia-se em expor o indivíduo ao evento gerador de ansiedade e promover habituação. Durante a terapia, o profissional usará estratégias para tornar a sensação premonitória o mais forte possível e encorajar o paciente a se acostumar com a sensação, sem fazer o tique (HOUNIE; MIGUEL, 2012; HALLETT, 2015; MATHEWS; STERN, 2016).

Em relação ao manejo terapêutico do TOC, abordagens comportamentais também são utilizadas como primeira linha de tratamento. O método de maior validação e eficácia documentada é a terapia de EPR. No TOC, a terapia de EPR tem por objetivo romper o círculo vicioso de pensamento obsessivo, seguido de ansiedade e compulsão, e conseqüente alívio temporário diante da exposição aos objetos e situações evitadas e da prevenção de resposta solicitando ao indivíduo que se abstenha de realizar todos os atos destinados a reduzir ou eliminar o medo ou o desconforto associado às obsessões como as compulsões, neutralizações, buscas de garantias e a hipervigilância. É evidente que esse tipo de terapia se mostra bastante vantajosa para pacientes com TOC comórbido à ST (TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013; CORDIOLI, 2014; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

De acordo com Hashemiyoon, Kuhn e Visser-Vandewalle (2017), embora essas terapias estejam se tornando cada vez mais favoravelmente reconhecidas como opções de tratamento (em particular, como seguras e eficazes para crianças), os resultados são comparativamente lentos e requerem investigação adicional para estabelecer os efeitos benéficos a longo prazo, principalmente no caso da ST.

Oliveira e Massano (2012) e Hashemiyoon, Kuhn e Visser-Vandewalle (2017) apontam que intervenções farmacológicas são tipicamente introduzidas em casos moderados a graves, ou seja, caso haja comprometimento social (isolamento ou estigmatização social, *bullying*), comprometimento funcional (limitação na performance acadêmica), desconforto físico (dor ou lesão músculo-esquelética) ou *déficit* neurológico como resultado dos tiques (ou comportamento autolesivo). Shprecher e Kurlan (2009) ressaltam que é importante que os profissionais se concentrem na incapacidade do paciente e não tratem apenas porque os pais acham que os tiques ou outros sintomas de seus filhos são *irritantes* ou *constrangedores*. Além disso, deve-se levar em conta de que os tiques aumentam e diminuem em gravidade, por isso, às vezes, apenas esperar por algum período pode resultar em uma diminuição dos tiques e evitar o uso de medicação.

De qualquer forma, caso a terapia farmacológica seja adotada para a supressão de tiques, esta deve ser faseada, levando em conta o risco-benefício de cada medicamento. Como primeira linha de tratamento farmacológico, a maioria dos especialistas recomenda o uso de agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, como a clonidina e a guanfacina (OLIVEIRA; MASSANO, 2012; HALLETT, 2015; STAHL, 2017).

Os receptores α_2 estão amplamente distribuídos por todo o SNC, em altos níveis no córtex. Estes receptores são considerados os mediadores primários dos efeitos da NE, particularmente no CPF. Dessa forma, os agonistas α_2 agem por ativação seletiva dos auto-receptores α_2 -adrenérgicos centrais e, portanto, inibem a descarga simpática do SNC. Mais especificamente, estimulam os receptores α_2A pré-sinápticos nas espinhas dendríticas das células piramidais corticais pré-frontais. Os efeitos agonistas da clonidina e da guanfacina sobre os receptores α_2 -adrenérgicos nos núcleos simpáticos do cérebro resultam em uma modulação da quantidade de NE liberada nos terminais nervosos. Esse efeito serve, de modo geral, para fazer o tônus simpático do corpo retornar a um nível mais baixo e reduzir a excitação (STAHL, 2010; WEISMAN *et al.*, 2013; GOLAN *et al.*, 2014; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Além disso, o mecanismo de ação desses fármacos permite um aumento da conectividade funcional das redes corticais pré-frontais. As regiões do cérebro que são ativadas durante a supressão de tiques pertencem ao mesmo circuito neural que participa na inibição de impulsos indesejados. O controle cognitivo do CPF pode ser importante no controle da gravidade do tique e na patogênese da ST. Um estudo de ressonância magnética funcional (RMf) em adultos com ST demonstrou que a supressão de tiques está associada à ativação do córtex frontal. A magnitude da ativação frontal durante a supressão de tiques neste estudo foi associada ao aumento da atividade no caudado e diminuição da atividade no putâmen e tálamo. A magnitude da atividade no caudado ou putâmen e tálamo foi significativamente associada com a gravidade dos tiques no mês anterior (WEISMAN *et al.*, 2013).

Assim, os agonistas α_2 -adrenérgicos podem auxiliar no crescimento e maturação das espinhas dendríticas dos neurônios piramidais do córtex pré-frontal, facilitando o aprendizado e a memória e contribuir para a supressão de tiques. A melhoria da função pré-frontal conseguida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos pode explicar também por que essa classe de medicamentos é mais eficaz na redução de tiques em crianças com TDAH coexistente. Essas pistas neurobiológicas levantam questões intrigantes sobre o mecanismo de intervenções comportamentais e farmacológicas na ST e TDAH (WEISMAN *et al.*, 2013; ALAMO; LÓPEZ-MUÑOZ; SÁNCHEZ-GARCÍA, 2016).

Embora a clonidina fosse o agonista α_2 -adrenérgico mais comumente utilizado no passado, a guanfacina é agora preferida porque tende a causar menos sedação e geralmente pode ser administrada uma vez por dia em comparação com três a quatro doses diárias necessárias de clonidina. Isso se dá, pois, a clonidina é um agonista α_2 não seletivo e liga-se aos receptores 2A, 2B e 2C. Por conta disso, liga-se aos receptores imidazolínicos (subtipo α_2B), presente em altas concentrações no tálamo, contribuindo possivelmente para seus efeitos sedativos e hipotensores. Já a guanfacina é um agonista seletivo de receptores α_2A e tem, portanto, eficácia terapêutica e perfil de poucos efeitos colaterais em comparação com a clonidina (STAHL, 2010; OLIVEIRA; MASSANO, 2012; HALLETT, 2015).

Se a terapia com agonista α_2 -adrenérgico se mostrar ineficaz, geralmente adiciona-se ou substitui-se por medicamentos mais potentes e comprovadamente eficazes para supressão de tiques. Dessa forma, a segunda linha de tratamento farmacológico para a ST se dá por meio de neurolépticos atípicos, como a risperidona e ziprasidona. Ambos os medicamentos possuem boa evidência de eficácia e segurança a curto prazo (SHPRECHER; KURLAN, 2009; HASHEMIYOON; KUHN; VISSER-VANDEWALLE, 2017).

Nota-se que do ponto de vista farmacodinâmico, todos os neurolépticos compartilham uma característica comum: reduzem a neurotransmissão dopaminérgica. De acordo com a teoria dopaminérgica da ST, os tiques são resultado de um aumento dos níveis de DA nos terminais axônicos estriatais, gerando certa hiperatividade da via nigroestriada. Como mencionado anteriormente, os receptores dopaminérgicos do tipo D_1 e D_2 estão amplamente distribuídos no núcleo estriado. Dessa forma, acredita-se que os antipsicóticos diminuem a frequência e gravidade dos tiques ao bloquearem os receptores D_2 centrais (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; AMINOFF, 2017).

A risperidona é um neuroléptico atípico com potente propriedade antagonista em receptores D_2 e $5-HT_2$. Presume-se que a propriedade antagonista de $5-HT_2$ seja protetora contra efeitos colaterais extrapiramidais e talvez discinesia tardia. Em vista do potencial para o tratamento neuroléptico a longo prazo em crianças e adultos com ST, essas características protetoras dos neurolépticos atípicos os tornam uma alternativa preferível aos neurolépticos típicos. Ainda assim, existem importantes diferenças farmacológicas nessa classe de medicamentos e, até o momento, elas não

foram bem estudadas na ST. As diferenças entre estes neurolépticos atípicos parecem ser a potência relativa do antagonismo D₂ e 5-HT₂. Como as propriedades de bloqueio de D₂ parecem ser fundamentais para o tratamento de tiques, a potência do bloqueio de D₂ é provavelmente relevante para o tratamento de ST. Por exemplo, a clozapina, que é um bloqueador D₂ fraco e muito mais potente como antagonista de receptor 5-HT₂, não é eficaz no tratamento de tiques (SCAHILL *et al.*, 2000; MATTEI; RAPAGNANI; STAHL, 2011).

A ziprasidona também é um potente antagonista de 5-HT₂ e D₂. Além destas características farmacológicas conhecidas, a ziprasidona também possui propriedades agonistas de receptores 5-HT_{1A} e modestos efeitos de bloqueio da recaptação da NE e da 5-HT. Estas propriedades farmacológicas adicionais podem contribuir para efeitos ansiolíticos e antidepressivos, particularmente interessantes para os pacientes que apresentam TOC comórbido à ST (SCAHILL *et al.*, 2000; RANG *et al.*, 2007; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Ainda na classe dos neurolépticos atípicos, pode-se utilizar o aripiprazol para o controle de sintomas da ST. Esse medicamento possui um mecanismo de ação único, sendo um agonista parcial, ao invés de um antagonista do receptor dopaminérgico do tipo D₂. O aripiprazol também possui ação específica em outros sistemas receptores: atua como antagonista de 5-HT_{2A} e agonista parcial de 5-HT_{2C}, além de possuir certa afinidade pelo transportador de 5-HT (EDDY; RICKARDS; CAVANNA, 2011; HUYS *et al.*, 2012).

Quando se considera um tratamento potencialmente útil para pacientes com ST, não é apenas a eficácia no tratamento dos tiques que deve ser considerada, mas também os efeitos do medicamento sobre as comorbidades. Com relação a isso, o aripiprazol tem sido relatado como eficaz em melhorar a resposta terapêutica aos ISRS em pacientes com distúrbios de ansiedade e TOC, sendo dessa forma, vantajoso para esse perfil de pacientes (WORTHINGTON *et al.*, 2005; CURTIS; RICHARDS, 2007).

O desenvolvimento de neurolépticos de alta eficácia e efeitos colaterais (relativamente) menores como o aripiprazol, melhorou muito as opções de intervenção farmacológica na ST, entretanto seu alto custo e indisponibilidade no Sistema Único

de Saúde dificultam o acesso a população menos favorecida no Brasil (HOUNIE *et al.*, 2004b; BRASIL, 2015).

A terceira linha de tratamento para a síndrome é constituída por neurolépticos típicos (clássicos). Atualmente, o haloperidol e a pimozida têm eficácia documentada em ensaios clínicos controlados e são os únicos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a ST. Entretanto, esses medicamentos têm sido gradualmente substituídos pelos neurolépticos atípicos, por serem mais seguros. Os antipsicóticos típicos, embora sejam muito eficazes no alívio dos tiques, são quimicamente inespecíficos, dessa forma causam efeitos colaterais significativos ao interferirem em diversos sistemas de neurotransmissão (e.g. constipação, visão borrada, boca seca e tontura pelo bloqueio de receptores colinérgicos; sedação e ganho de peso [estimulação do apetite] pelo bloqueio de receptores histaminérgicos; diminuição da pressão arterial pelo bloqueio de receptores α 1-adrenérgicos; além de distonia causada pelo antagonismo agudo de DA) (LOUREIRO *et al.*, 2005; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; HASHEMIYOON; KUHN; VISSER-VANDEWALLE, 2017; NAGUY, 2017; STAHL, 2017).

Embora o esquema farmacológico usual para a ST se concentre em agonistas α 2-adrenérgicos e antipsicóticos –como mencionado, outras classes de medicamentos podem ser benéficas para pacientes que apresentam resposta insatisfatória ou tolerância farmacológica. É importante frisar que o nível de evidência de eficácia de outras classes de medicamentos é mínima, visto que é fruto de experiência clínica acumulada ou apresentam resultados de eficácia conflitantes na literatura (SHPRECHER; KURLAN, 2009; EDDY; RICKARDS; CAVANNA, 2011; OLIVEIRA; MASSANO, 2012).

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório liberado pelo GPi através de suas conexões com o tálamo. O aumento de sua atividade seria esperado para reduzir as aferências talâmicas excitatórias ao córtex motor e, portanto, reduzir movimentos involuntários, como tiques. Infelizmente, até o momento, os estudos com moduladores do receptor GABA-A e GABA-B (benzodiazepínicos, baclofeno) não produziram bons resultados. Em ensaio clínico randomizado observou-se que o agonista do GABA-B baclofeno apresentou benefícios em relação ao placebo, embora a maior parte da melhora tenha sido observada na esfera de comprometimento social dos tiques, ao

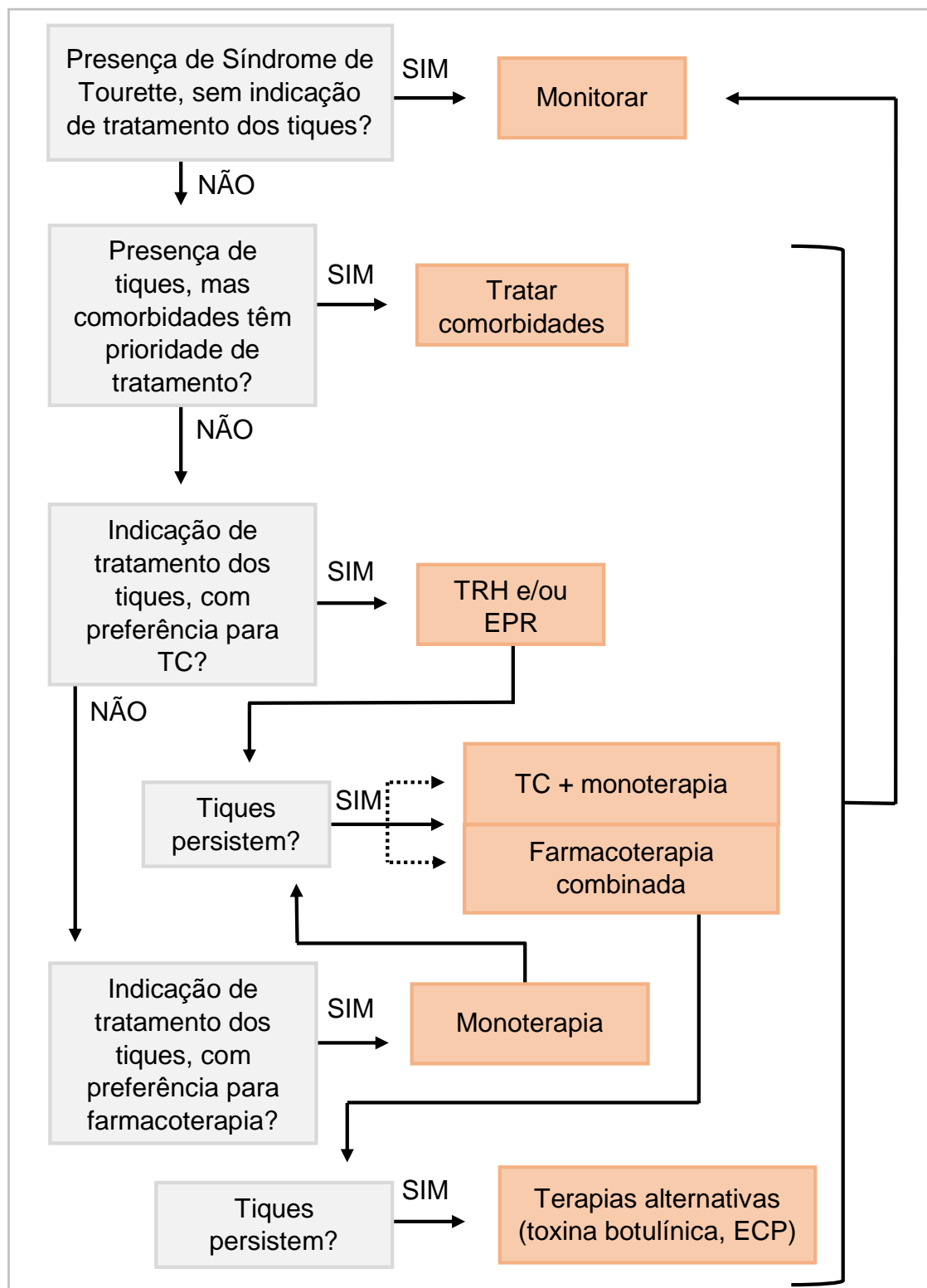
invés da gravidade e frequência dos mesmos (SINGER *et al.*, 2001; GILBERT; JANKOVIC, 2014; QUEZADA; COFFMAN, 2018).

Além dos medicamentos convencionais, é descrito em literatura que a Toxina Botulínica (TB) possui eficácia sobre tiques motores e fônicos refratários. Diversos autores como Jankovic (1994), Kwak, Hanna e Jankovic (2000) e Porta *et al.* (2004) obtiveram sucesso em reduzir tiques de pacientes ao realizar intervenções com TB nas áreas de interesse. Ressalta-se que essa terapia deve ser considerada apenas em casos de tiques específicos, que causam disfunção significativa. Nessa vertente, Aguirregomozcorta *et al.* (2008) relatam um paciente tourrético com mielopatia cervical secundária a tiques violentos envolvendo o pescoço, que após intervenção com TB associada a neurolépticos, apresentou remissão completa dos tiques cervicais após 12 meses de tratamento.

A TB é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Existem sete sorotipos (A-G), mas apenas os tipos A e B estão disponíveis para aplicações clínicas. A TB atua bloqueando a liberação de acetilcolina (ACh) no terminal pré-sináptico através da desativação das proteínas de fusão, impedindo que a ACh seja lançada na fenda sináptica e, dessa maneira, não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico e bloqueando, assim, a contração muscular. É interessante salientar que a ação da TB não é permanente, visto que ela não interfere na produção da ACh e, por este motivo, o bloqueio é reversível alguns meses após a aplicação (PORTELLA *et al.*, 2004; ALBRECHT, 2012).

De acordo com Hallett (2015), se todas as terapias mencionadas acima falharem e se um paciente apresentar sintomas muito graves, particularmente se já for um adulto, a estimulação cerebral profunda (ECP) pode ser considerada. Embora existam poucos casos reportados em literatura, a ECP parece funcionar na ST. Em estudo recente, Martinez-Ramirez *et al.* (2018), ao aplicar a técnica em 185 pacientes provenientes de 10 países, alcançou resultados favoráveis, indicando que a ECP, de fato, melhora significativamente os sintomas da ST.

Figura 9 – Árvore decisória para o manejo da ST



Fonte: Adaptado de (ROBERTSON *et al.*, 2017). Legenda: TC = Terapia Comportamental; TRH = Treinamento de Reversão de Hábitos; EPR = Terapia de Exposição e Prevenção de Resposta; ECP = Estimulação Cerebral Profunda.

Como pode-se perceber, o manejo farmacológico da ST, por si só, representa um desafio para os médicos. É claro que a presença de comorbidades como o TOC e o TDAH interferem no curso da terapia. Diferentemente do que se possa pensar, os efeitos dessas interferências podem ser positivos; alguns autores afirmam que o tratamento de certas condições comórbidas pode ter o potencial melhorar os tiques (EDDY; RICKARDS; CAVANNA, 2011).

O atual consenso de especialistas é que o tratamento farmacológico de primeira escolha para TOC com ST é o mesmo que para o TOC isolado, ou seja, a terapia com ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluxoxamina, citalopram e escitalopram) e com o antidepressivo tricíclico (ADT) clomipramina. Embora seja improvável que a clomipramina e os ISRS tenham qualquer mecanismo de ação direto que melhore os tiques, o tratamento eficaz da uma condição comórbida reduzirá o estresse, o que, caracteristicamente, exacerba os tiques. Por exemplo, se sintomas significativos de TOC estiverem presentes, a melhora destes pode ajudar a reduzir os níveis de ansiedade, levando a reduções na gravidade ou frequência de tiques (EDDY; RICKARDS; CAVANNA, 2011; TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013).

Os ADT inibem a recaptção da 5-HT e NE da fenda sináptica através do bloqueio dos transportadores de recaptção da 5-HT e da NE, respectivamente. O mecanismo molecular da inibição dos transportadores ainda não foi elucidado. Como o maior tempo de permanência do neurotransmissor na fenda sináptica leva a uma ativação aumentada dos receptores, os inibidores da recaptção produzem uma intensificação das respostas pós-sinápticas. Os ISRS assemelham-se aos ADT quanto a seu mecanismo de ação, com a exceção de que os ISRS são significativamente mais seletivos para os transportadores da 5-HT (GOLAN *et al.*, 2014).

Apesar de suas estruturas químicas amplamente variáveis, os ISRS possuem eficácia clínica semelhante à dos ADT e entre si. Por conseguinte, a escolha de um fármaco frequentemente depende de certas questões, como custo e tolerabilidade dos efeitos adversos. Além disso, devido à variabilidade das respostas singulares dos pacientes a cada medicamento, pode ser necessário que um paciente utilize mais de um ISRS para encontrar o fármaco mais efetivo (GOLAN *et al.*, 2014).

Já nos casos onde o TDAH existe em comorbidade com a ST, os agonistas α 2-adrenérgicos são uma escolha particularmente boa de tratamento. Assim como na ST, a primeira linha de manejo farmacológico para o TDAH consiste em administração de guanfacina ou clonidina. Nesses casos, um resultado mais favorável pode ser alcançado para ambas as condições (SHPRECHER; KURLAN, 2009).

Se a ST não for grave, mas o TDAH for incapacitante, a opção de tratar o TDAH com um estimulante deve ser considerada. No Brasil, estão aprovados pela Anvisa os seguintes medicamentos para TDAH: lisdexanfetamina (Venvanse[®]), metilfenidato (Ritalina[®]) e o metilfenidato de ação prolongada (Ritalina LA[®] e Concerta[®]). Durante muitos anos, esse tema foi motivo de controvérsia na comunidade científica, sob as alegações de que em indivíduos com ST, os tiques poderiam piorar quando medicamentos estimulantes fossem incorporados na terapia. Sob a luz dos conhecimentos atuais, sabe-se que a exacerbação de sintomas induzida por estimulantes não é uma ocorrência universal e na verdade, é bastante incomum (ROBERTSON, 2000; SADOCK; SADOCK, 2007; GILBERT; JANKOVIC, 2014; SILVA *et al.*, 2014).

Reforçando essa ideia, Oluwabusi, Parke e Ambrosini (2016) explicam que os tiques que surgem durante o tratamento com estimulantes podem ser resultado da evolução natural deles. Como exaustivamente explicado no decorrer do texto, os tiques não têm padrão de ocorrência, intensidade e frequência, podendo sofrer flutuações, de acordo com fatores externos ou não. Tendo isso em mente, é possível que o aumento dos tiques associado ao uso de estimulantes apenas coincida com uma piora clínica dos sintomas da ST.

O efeito farmacológico primário da lisdexanfetamina e do metilfenidato é aumentar a atividade de DA e NE no CPF, e com isso melhorar as funções executivas. As ações da lisdexanfetamina incluem a inibição do transportador de DA e NE, respectivamente DAT e NET, inibição do transportador vesicular de monoamina (VMAT-2) e inibição da atividade da MAO. Já as ações do metilfenidato incluem basicamente a inibição de DAT e NET (RANG *et al.*, 2007; FARAONE, 2018).

A decisão de iniciar ou continuar com a terapia estimulante deve ser tomada de acordo com cada caso, evidentemente. Em geral, o tratamento do TDAH comórbido à ST com agentes psicofarmacológicos apropriados, incluindo estimulantes, é sugerido

se os benefícios do tratamento superarem os riscos potenciais da medicação (SADOCK; SADOCK, 2007; OLUWABUSI; PARKE; AMBROSINI, 2016). A figura 10 ilustra resumidamente as linhas de tratamento farmacológico e não-farmacológico da ST, TOC e TDAH.

Figura 10 – Opções terapêuticas no tratamento da ST, TOC e TDAH

	ST	TOC	TDAH
1ª LINHA	TC	TC	TC
2ª LINHA	Agonistas α 2-adrenérgicos	ISRS	Agonistas α 2-adrenérgicos
3ª LINHA	Neurolépticos atípicos	Neurolépticos atípicos	Psicoestimulantes
4ª LINHA	Neurolépticos típicos	ECP	

Fonte: (SHPRECHER; KURLAN, 2009; EDDY; RICKARDS; CAVANNA, 2011; TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013; GILBERT; JANKOVIC, 2014). Legenda: ST = Síndrome de Tourette; TOC = Transtorno Obsessivo-Compulsivo; TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; TC = Terapia Comportamental; ISRS = Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina; ECP = Estimulação Cerebral Profunda.

A prescrição de medicamentos para o controle de tiques motores, fônicos e comorbidades deve almejar o controle satisfatório dos sintomas (não necessariamente total), com as menores doses possíveis e incrementos graduais, se necessário, tendo em vista os frequentes efeitos adversos dos medicamentos e o provável uso prolongado (anos). Em um cenário onde um paciente apresenta ST + TOC, ST + TDAH ou ST + TOC + TDAH, é evidente que a farmacoterapia combinada implica em problemas de segurança. Dessa forma, é de suma importância que os psiquiatras estejam cientes das diretrizes internacionais para prescrição de medicamentos e participem ativamente para reduzir os riscos associados à polifarmácia (GOMES; CALDAS, 2008; FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Os quadros 11, 12 e 13 trazem as principais reações adversas e interações medicamentosas dos fármacos disponíveis no Brasil para a ST, TOC e TDAH.

Quadro 11 – Efeitos adversos e interações de medicamentos para ST

MEDICAMENTO	EFEITOS ADVERSOS MAIS COMUNS	INTERAÇÕES IMPORTANTES
Aripiprazol	Náuseas, vômito, constipação intestinal, cefaleia, ansiedade e insônia	Potencializa ação depressora do SNC de barbitúricos, ADT, opióides e outros antipsicóticos
Clonidina	Tontura, sedação, hipotensão ortostática, náuseas, fadiga, xerostomia e cefaleia	Administração com digitálicos e betabloqueadores pode causar bradicardia significativa
Neurolépticos típicos (pimozida e haloperidol)	Sonolência, diminuição da libido, xerostomia, cefaleia, noctúria, acatisia, discinesia tardia, distonia, hipotensão e parkinsonismo	Induz sonolência excessiva se administrado com álcool ou outros depressores do SNC; indutores enzimáticos podem diminuir o nível sérico desses medicamentos; haloperidol inibe o metabolismo hepático de ADT
Risperidona	Acatisia, agitação, ansiedade, aumento de apetite, aumento de peso, cefaleia, sedação e parkinsonismo	Pode ter metabolismo inibido por ISRS, possui antagonismo aos principais medicamentos antiparkinsonianos
Ziprasidona	Astenia, cefaleia, constipação intestinal, náuseas, <i>rash</i> cutâneo e sonolência	Fármacos antiarrítmicos das classes IA e III; fármacos que prolongam o intervalo QT

Fonte: Adaptado de (CORDIOLI, 2005; FUCHS; WANNMACHER, 2017). Legenda: SNC = Sistema Nervoso Central; ADT = Antidepressivos Tricíclicos; ISRS = Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

Quadro 12 – Efeitos adversos e interações de medicamentos para TOC

MEDICAMENTO / CLASSE	EFEITOS ADVERSOS MAIS COMUNS	INTERAÇÕES IMPORTANTES
Clomipramina	Aumento de apetite, boca seca, ganho de peso, sedação e visão borrada	Evitar uso concomitante com clonidina, varfarina, cimetidina e contraceptivos orais
ISRS	Náuseas, vômitos, tontura, agitação, insônia, dispepsia e disfunções sexuais	Uso concomitante com IMAO pode desencadear crises hipertensivas; aumentam concentração plasmática de neurolépticos

Fonte: Adaptado de (CORDIOLI, 2005; TORRES; SHAVITT; MIGUEL, 2013; FUCHS; WANNMACHER, 2017). Legenda: ISRS = Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina; IMAO = Inibidores de Monoamina Oxidase

Quadro 13 – Efeitos adversos e interações de medicamentos para TDAH

MEDICAMENTO	EFEITOS ADVERSOS MAIS COMUNS	INTERAÇÕES IMPORTANTES
Lisdexanfetamina	Anorexia, perda de apetite, insônia, dor abdominal e cefaleia	Evitar uso concomitante com IMAO, ácido ascórbico e guanfacina
Metilfenidato	Anorexia, tontura, insônia, tremor, hiperidrose, náuseas e irritabilidade	Evitar uso concomitante com IMAO, vasopressores e clonidina; pode diminuir o metabolismo de fenobarbital, fenitoína, ADT e ISRS

Fonte: Adaptado de (CORDIOLI, 2005; MATTOS, 2014; FUCHS; WANNMACHER, 2017). Legenda: IMAO = Inibidores de Monoamina Oxidase; ADT = Antidepressivos Tricíclicos; ISRS = Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo que mais de 130 anos tenham se passado desde a descoberta da ST em 1885, muitas questões permanecem sem resposta. Ainda que exista um número considerável de casos diagnosticados no mundo todo, a causa exata das alterações encontradas no cérebro dos pacientes permanece desconhecida. Por meio do estudo aprofundado das características clínicas da doença, foi possível verificar que a ST é uma condição complexa, que tem um impacto significativo no bem-estar global tanto dos pacientes quanto de sua família. Os achados também revelaram que o diagnóstico precoce e adequado é necessário para reduzir os sintomas e a carga emocional dos pacientes tourréticos.

A partir das informações levantadas sobre o TOC e/ou TDAH comórbidos à ST, constatou-se que a instalação das três doenças afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o levantamento de dados permitiu uma perspectiva abrangente sobre dados históricos, epidemiológicos e etiológicos e uma melhor compreensão acerca do quadro clínico heterogêneo das doenças. Por meio da extensa revisão de literatura, constatou-se que apenas nas últimas duas décadas, tem havido numerosos avanços técnicos e metodológicos disponíveis para clínicos e pesquisadores para uma melhor compreensão tanto do TOC, quanto do TDAH.

No que diz respeito aos achados neuroanatômicos e neurofisiológicos, observou-se que as três doenças geram alterações em estruturas específicas do cérebro, entretanto não se pode estabelecer uma relação causal entre essas alterações neurais e os distúrbios, pode-se apenas supor que compartilham vias neurais e processos fisiopatológicos. Ademais, não foi possível determinar o mecanismo exato pelo qual as doenças atuam em comorbidade, devido à escassez de dados na literatura. Portanto, uma compreensão mais profunda dos circuitos neurais e de suas funções, principalmente por meio de pesquisas na área de neuroimagem funcional, podem, com o tempo, fornecer melhores esclarecimentos acerca dos distúrbios.

Por fim, o manejo terapêutico ideal de pacientes com ST envolve uma abordagem abrangente que se concentra não apenas nos próprios tiques, mas também nas comorbidades e nos estressores psicossociais existentes. Os principais objetivos do tratamento incluem ajudar o paciente a desenvolver autoconfiança,

resiliência e habilidades psicossociais. Um tratamento eficaz geralmente requer um espectro de intervenções que podem incluir terapias comportamentais, medicamentos ou até cirurgias, em casos mais críticos. A literatura aponta que na esfera medicamentosa, todas as três condições são bem manejadas com fármacos. Entretanto, salienta-se que até o momento não existe medicamento específico para a ST, de forma que a farmacoterapia é conduzida majoritariamente pelo uso *off label* de medicamentos. Dessa forma, espera-se que tratamentos farmacológicos voltados exclusivamente para a ST sejam desenvolvidos no futuro.

REFERÊNCIAS

ABRAMOVITCH, Amitai; DAR, Reuven; MITTELMAN, Andrew; WILHELM, Sabine. Comorbidity Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder Across the Lifespan: A Systematic and Critical Review. **Harv Rev Psychiatry**. v. 23, n. 4, 245-262, 2015.

ABRAMOWITZ, Jonathan. Scrupulosity. In: ABRAMOWITZ, Jonathan; MCKAY, Dean; TAYLOR, Steven. **Clinical Handbook of Obsessive-Compulsive Disorder and Related Problems**. 1st ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008. cap. 11, p. 156-172.

ABRAMOWITZ, Jonathan; DEACON, Brett; WOODS, Carol; TOLIN, David. Association between Protestant religiosity and obsessive-compulsive symptoms and cognitions. **Depress Anxiety**. v. 20, n. 2, 70-76, 2004.

AGUIAR, Clayton; CASTRO, Thiago; CARVALHO, André; VALE, Otoni; SOUSA, Cléa; VASCONCELOS, Silvânia. Drogas Antidepressivas. **Acta Med Port**. v. 24, 91-98, 2011.

AGUIRREGOMOZCORTA, Maria; PAGONABARRAGA, Javier; DIAZ-MANERA, Jordi; PASCUAL-SEDANO, Berta; GIRONELL, Alexandre; KULISEVSKY, Jaime. Efficacy of botulinum toxin in severe Tourette syndrome with dystonic tics involving the neck. **Parkinsonism Relat Disord**. v. 14, n. 5, 443-445, 2008.

ALAMO, Cecilio; LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco; SÁNCHEZ-GARCÍA, Javier. Mechanism of action of guanfacine: A postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Actas Esp Psiquiatr**. v. 44, n. 3, 107-12, 2016.

ALBERTS-CORUSH, Jody; FIRESTONE, Philip; GOODMAN, John. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. **Am J Orthopsychiatry**. v. 56, n. 3, 413-423, 1986.

ALBIN, Roger; KOEPPE, Robert; BOHNEN, Nico; NICHOLS, Thomas; MEYER, Philipp; WERNETTE, Kris; MINOSHIMA, Satoshi; KILBOURN, Michael; FREY, Kirk. Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. **Neurology**. v. 61, n. 3, 310-315, 2003.

ALBRECHT, Suzanne. Botulinum Toxin for the Treatment of Movement Disorders. **US Pharm.** v. 37, n. 1, 15-18, 2012.

ALVARENGA, Pedro; CESAR, Raony; LECKMAN, James Frederick. MORIYAMA, Tais; TORRES, Albina; BLOCH, Michael; COUGHLIN, Catherine; HOEXTER, Marcelo; MANFRO, Gisele; POLANCZYK, Guilherme; MIGUEL, Eurípedes Constantino; ROSÁRIO-CAMPOS, Maria Conceição. Obsessive-compulsive symptom dimensions in a population-based, cross-sectional sample of school-aged children. **J Psychiatr Res.** v. 62, 108-114, 2015.

ALVARENGA, Pedro; FLORESI, Ana Clara; TORRES, Albina; HOUNIE, Ana Gabriela; FOSSALUZA, Victor; GENTIL, André; PEREIRA, Carlos; MIGUEL, Eurípedes Constantino. Higher prevalence of obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever. **Gen Hosp Psychiatry.** v. 31, 178-180, 2009.

ALVARENGA, Pedro; HOUNIE, Ana Gabriela; MERCADANTE, Marcos Tomanik; DINIZ, Juliana; SALEM, Marcos; SPINA, Guilherme; MIGUEL, Eurípedes Constantino. Obsessive-compulsive symptoms in heart disease patients with and without history of rheumatic fever. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci.** v. 18, n. 3, 405-408, 2006.

ALVES, Helvio; QUAGLIATO, Elizabeth. The prevalence of tic disorders in children and adolescents in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr.** v. 72, n. 12, 942-948, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)**. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2013. p. 31, 59-65, 81-85, 237-242.

AMINOFF, Michael. Tratamento farmacológico do parkinsonismo e de outros distúrbios do movimento. In: KATZUNG, Bertram; TREVOR, Anthony. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13a ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. cap. 28, p. 485-487.

AMOR, Leila Ben; GRIZENKO, Natalie; SCHWARTZ, George; LAGEIX, Philippe; BARON, Chantal; TER-STEPANIAN, Marina; ZAPPITELLI, Michael; MBEKOU, Valentin; JOOBER, Ridha. Perinatal complications in children with attention deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings. **Rev Psychiatr Neurosci.** v. 30, n. 2, 120-126, 2005.

ANDRADE, Laura Helena; WANG, Yuan-Pang; ANDREONI, Solange; SILVEIRA, Camila Magalhães; ALEXANDRINO-SILVA, Clovis; SIU, Erica Rosanna; NISHIMURA,

Raphael; ANTHONY, James; GATTAZ, Wagner Farid; KESSLER, Ronald. Mental Disorders in Megacities: Findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. **PLOS One**. v. 7, n. 2, 1328-1337, 2012.

ANTONY, Sheila; RIBEIRO, Jorge Ponciano. A Criança Hiperativa: Uma Visão da Abordagem Gestáltica. **Psic Teor e Pesq**. v. 20, n. 2, 127-134, 2004.

ARMAN, Soroor; GOLMIRZAEI, Javad; NAEINI, Alireza; AZHAR, Mohammad. The evaluation of relationship between group A streptococcal infection with tic disorders in children. **Saudi Med J**. v. 30, n. 9, 1180-1185, 2009.

BARLEY, Russell. Driving impairments in teens and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Psychiatr Clin N Am**. v. 27, 233-260, 2004.

BAYER, Hannah; GLIMCHER, Paul. Midbrain Dopamine Neurons Encode a Quantitative Reward Prediction Error Signal. **Neuron**. v. 47, n. 1, 129-141, 2005.

BERMAN, Noah; ABRAMOWITZ, Jonathan; PARDUE, Caleb; WHEATON, Michael. The relationship between religion and thought-action fusion: Use of an *in vivo* paradigm. **Behav Res Ther**. v. 48, n. 7, 670-674, 2010.

BERRIOS, German. Obsessive-Compulsive Disorder: Its Conceptual History in France During the 19th Century. **Comprehensive Psychiatry**. v. 30, n. 4, 283-295, 1989.

BJORKLUND, Ruth. The History of Tourette Syndrome. In: _____. **Tourette Syndrome**. 1st ed. New York: Marshall Cavendish Benchmark, 2009. cap. 3, p. 26-41.

BLOCH, Michael; LECKMAN, James Frederick; ZHU, Hongtu; PETERSON, Bradley. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. **Neurology**. v. 65, n. 8, 1253-1258, 2005.

BLOCH, Michael; PETERSON, Bradley; SCAHILL, Lawrence; OTKA, Jessica; KATSOVICH, Lily; ZHANG, Heping; LECKMAN, James Frederick. Adulthood Outcome of Tic and Obsessive-Compulsive Symptom Severity in Children with Tourette Syndrome. **Arch Pediatr Adolesc Med**. v. 160, n. 1, 65-69, 2006.

BOOMSMA, Dorret; SAVIOUK, Viatcheslav; HOTTENGA, Jouke-Jan; DISTEL, Marijn; DE MOOR, Marleen; VINK, Jacqueline; GEELS, Lot; VAN BEEK, Jenny; BARTELS,

Meike; DE GEUS, Eco; WILLEMSSEN, Gonneke. Genetic Epidemiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD Index) in Adults. **PLOS One**. v. 5, n. 5, 2010.

BRAHMBHATT, Khyati; HILTY, Donald; HAH, Mina; HAN, Jaesu; ANGKUSTSIRI, Kathy; SCHWEITZER, Julie. Diagnosis and Treatment of ADHD During Adolescence in the Primary Care Setting: Review and Future Directions. **J Adolesc Health**. v. 59, n. 2, 135-143, 2016.

BRANDÃO, Marcus Lira; GRAEFF, Frederico Guilherme. **Neurobiologia dos Transtornos Mentais**. 1a ed. São Paulo: Atheneu, 2014. 276 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ficha Técnica sobre Medicamentos: Aripiprazol para o tratamento da esquizofrenia**. 2 p. 2015. Disponível em: <<https://bit.ly/2LVYyyy>>. Acesso em: 02 jul. 2018.

BRAUN, Allen; STOETTER, Brigitte; RANDOLPH, Christopher; HSIAO, John; VLADAR, Kate; GERNERT, Jeffrey; CARSON, Richard; HERSCOVITCH, Peter; CHASE, Thomas. The Functional Neuroanatomy of Tourette's Syndrome: An FDG-PET Study. I. Regional Changes in Cerebral Glucose Metabolism Differentiating Patients and Controls. **Neuropsychopharmacology**. v. 9, n. 4, 1993.

BRUNTON, Laurence; CHABNER, Bruce; KNOLLMANN, Björn. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12a ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2080 p.

BUSE, Judith; SCHOENEFELD, Katja; MÜNCHAU, Alexander; ROESSNER, Veit. Neuromodulation in Tourette syndrome: dopamine and beyond. **Neurosci Biobehav Rev**. v. 37, n. 6, 1069-1084, 2013.

CALIGIORE, Danielle; MANNELLA, Francesco; ARBIB, Michael; BALDASSARRE, Gianluca. Dysfunctions of the basal ganglia-cerebellar-thalamo-cortical system produce motor tics in Tourette syndrome. **PLOS Comput Biol**. v. 13, n. 3, 2017.

CALIMAN, Luciana Vieira. Notas Sobre a História Oficial do Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). **Psicologia, Ciência e Profissão**. v. 30, n. 1, 45-61, 2010.

CATELAN-MAINARDES, Sandra Cristina. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade na Infância e Adolescência pela Perspectiva da Neurobiologia. **Saúde e Pesquisa**. v. 3, n. 3, 385-391, 2010.

CATH, Danielle; HEDDERLY, Tammy; LUDOLPH, Andrea; STERN, Jeremy; MURPHY, Tara; HARTMANN, Andreas; CZERNECKI, Virginie; ROBERTSON, Mary May; MARTINO, Davide; MÜNCHAU, Alexander; RIZZO, Renata. European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. **Eur Child Adolesc Psychiatry**. v. 20, n. 4, 155-171, 2011.

CAVANNA, Andrea Eugenio; BLACK, Kevin; HALLETT, Mark; VOON, Valerie. Neurobiology of the premonitory urge in Tourette syndrome: pathophysiology and treatment implications. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**. v. 29, n. 2, 95-104, 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Mental Health Surveillance Among Children – United States, 2005-2011**. [Internet]. *MMWR*. v. 62, n. 2, p. 14, 2013. Disponível em: <<https://bit.ly/2KzFd5W>>. Acesso em: 08 set. 2017.

CHEON, Keun-Ah; RYU, Young-Hoon; NAMKOONG, Kee; KIM, Chan-Hyung; KIM, Jae-Jin; LEE, Jong Doo. Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed with [123I]IPT SPECT in drug-naive children with Tourette's disorder. **Psychiatry Res**. v. 130, n. 1, 85-95, 2004.

CHURCH, Andrew; DALE, Russell; LEES, Andrew; GIOVANNONI, Gavin; ROBERTSON, Mary May. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 74, n. 5, 602-607, 2003.

COFFIN, Joan; BAROODY, Susan; SCHNEIDER, Kimberly; O'NEILL, Joshua. Impaired cerebellar learning in children with prenatal alcohol exposure: a comparative study of eyeblink conditioning in children with ADHD and dyslexia. **Cortex**. v. 41, n. 3, 389-398, 2005.

COHEN, Amy; LECKMAN, James Frederick. Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome. **J Clin Psychiatry**. v. 53, 319-323, 1992.

COLES, Meredith; PIETREFESA, Ashley. Symmetry, ordering and arranging. In: ABRAMOWITZ, Jonathan; MCKAY, Dean; TAYLOR, Steven. **Obsessive-Compulsive Disorder: Subtypes and spectrum conditions**. 1st ed. New York: Elsevier, 2008. cap. 3, p. 36-52.

CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA. Resolução nº 9, de 25 de Abril de 2018. Estabelece diretrizes para a realização de Avaliação Psicológica no exercício profissional da psicóloga e do psicólogo, regulamenta o Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos – SATEPSI. **Lex**. [Internet]. DOU de 02/05/2018, nº 83, seção 1, p. 170. Disponível em: <<https://bit.ly/2KxqqVQ>>. Acesso em: 31 mai. 2018.

CORDIOLI, Aristides Volpato. O TOC e as suas manifestações. In: _____. **TOC: Manual de terapia cognitivo-comportamental para o transtorno obsessivo-compulsivo**. 2a ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. cap. 1, p. 13-32.

CORDIOLI, Aristides Volpato. **Psicofármacos**. 3a ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 695 p.

CORDIOLI, Aristides Volpato. **Terapia Cognitivo-Comportamental em Grupo para o Transtorno Obsessivo-Compulsivo**. Manual de Terapia. Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 121 p. Porto Alegre, 2008. Disponível em: <<https://bit.ly/2mDyr1p>>. Acesso em: 14 jul. 2018.

CORHS, Stefan; RASCH, Thorsten; ALTMAYER, Sebastian; KINKELBUR, Jörg; KOSTANECKA, Tatiana; ROTHENBERGER, Aribert; RÜTHER, Eckart; HAJAK, Göran. Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 70, 192-197, 2001.

COUTO, Letícia de Studinski Ramos Brito; RODRIGUES, Lidiane; VIVAN, Analise de Souza; KRISTENSEN, Christian Haag. A heterogeneidade do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC): uma revisão seletiva de literatura. **Contextos Clínicos**. v. 3, n. 2, 132-140, 2010.

COUTO, Taciana de Souza; MELO-JUNIOR, Mario Ribeiro; GOMES, Cláudia Roberta de Araújo. Neurobiological aspects of the attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a review. **Ciências & Cognição**. v. 15, n. 1, 241-251, 2010.

CRAVEDI, Elena; DENIAU, Emmanuelle; GIANNITELLI, Marianna; XAVIER, Jean; HARTMANN, Andreas; COHEN, David. Tourette syndrome and other neurodevelopmental disorders: a comprehensive review. **Child Adolesc Psychiatry Ment Health**. v. 11, n. 59, 1-12, 2017.

CURTIS, Ashley; RICHARDS, Robert. The treatment of psychogenic excoriation and obsessive compulsive disorder using aripiprazole and fluoxetine. **Ann Clin Psychiatry**. v. 19, n. 3, 199-200, 2007.

DAVIDOVITCH, Michael; KOREN, Gideon; FUND, Naama; SHREM, Maayan; PORATH, Avi. Challenges in defining the rates of ADHD diagnosis and treatment: trends over the last decade. **BMC Pediatrics**. v. 17, n. 1, 218-229, 2017.

DAVIDSON, Megan. ADHD in Adults: A Review of the Literature. **J Atten Disord**. v. 11, n. 6, 628-641, 2008.

DE BRUIJN, Carla Hagestein; DE GRAAF, Ron; TEN HAVE, Margreet; DENYS, Damiaan. Subthreshold symptoms and obsessive-compulsive disorder: evaluating the diagnostic threshold. **Psychol Med**. v. 40, n. 6, 989-997, 2010.

DEL-PORTO, José Alberto. Epidemiologia e aspectos transculturais do transtorno obsessivo-compulsivo. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 23, n. 2, 3-5, 2001.

DENYS, Damiaan; VRIES, Froukje; CATH, Danielle; FIGEE, Martijn; VULINK, Nienke; VELTMAN, Dick; DOEF, Thalia; BOELLAARD, Ronald; WESTENBERG, Herman; BALKOM, Anton; LAMMERTSMA, Adriaan. Dopaminergic activity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. **Eur Neuropsychopharmacol**. v. 23, n. 11, 1423-1431, 2013.

DERKS, Eske; HUDZIAK, James; BOOMSMA, Dorret. Why more boys than girls with ADHD receive treatment: a study of Dutch twins. **Twin Res Hum Genet**. v. 10, n. 5, 765-770, 2007.

DESIDÉRIO, Rosimeire; MIYAZAKI, Maria Cristina. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): Orientações para a família. **Psicol Esc Educ**. v. 11, n. 1, 165-178, 2007.

DIAS, Fernando Machado Vilhena; KUMMER, Arthur; HOUNIE, Ana Gabriela; TEIXEIRA, Antonio Lúcio. Neurobiologia da Síndrome de Tourette: a hipótese auto-imune pós-estreptocócica. **Rev Psiq Clín**. v. 35, n. 6, 228-235, 2008.

DÍAZ-ANZALDÚA, Adriana; JOOBER, Ridha; RIVIÈRE, Jean-Baptiste; DION, Yves; LESPÉRANCE, Paul; RICHER, François; CHOUINARD, Sylvain; ROULEAU, Guy

Armand. Association between 7q31 markers and Tourette syndrome. **Am J Med Genetics A**. v. 127, n. 1, 17-20, 2004.

D'ONOFRIO, Brian; VAN HULLE, Carol; WALDMAN, Irwin; RODGERS, Joe; RATHOUZ, Paul; LAHEY, Benjamin. Causal Inferences Regarding Prenatal Alcohol Exposure and Childhood Externalizing Problems. **Arch Gen Psychiatry**. v. 64, n. 11, 1296-1304, 2007.

EAPEN, Valsamma; CAVANNA, Andrea Eugenio; ROBERTSON, Mary May. Comorbidities, Social Impact, and Quality of Life in Tourette Syndrome. **Front Psychiatry**. v. 7, n. 1, 2016.

EDDY, Clare Margaret; CAVANNA, Andrea Eugenio. 'It's a curse!': coprolalia in Tourette syndrome. **Eur J Neurol**. v. 20, n. 11, 1467-1470, 2013.

EDDY, Clare Margaret; RICKARDS, Hugh; CAVANNA, Andre Eugenio. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. **Ther Adv Neurol Disord**. v. 4, n. 1, 25-45, 2011.

EIDELBERG, David; MOELLER, James; ANTONINI, Angelo; KAZUMATA, Ken; DHAWAN, Vijay; BUDMAN, Cathy; FEIGIN, Andrew. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. **Neurology**. v. 48, n. 4, 927-934, 1997.

EL-MALHANY, Nadia; GULISANO, Mariangela; RIZZO, Renata; CURATOLO, Paolo. Tourette syndrome and comorbid ADHD: causes and consequences. **Eur J Pediatr**. v. 174, 279-288, 2015.

ERZEGOVESI, Stefano; MARTUCCI, Livia; HENIN, Marta; BELLODI, Laura. Low versus Standard Dose mCPP Challenge in Obsessive-Compulsive Patients. **Neuropsychopharmacology**. v. 24, n. 1, 31-36, 2001.

FAMULARO, Richard; KINSCHERFF, Robert; FENTON, Terence. Psychiatric Diagnoses of Maltreated Children: Preliminary Findings. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. v. 31, n. 5, 863-867, 1992.

FARAONE, Stephen. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. **Neurosci Biobehav Rev**. v. 87, 255-270, 2018.

FARAONE, Stephen; BIEDERMAN, Joseph; MONUTEAUX Michael. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. **Genet Epidemiol.** v. 18, n. 1, 1-16, 2000.

FARAONE, Stephen; PERLIS, Roy; DOYLE, Alysa; SMOLLER, Jordan; GORALNICK, Jennifer; HOLMGREN, Meredith; SKLAR, Pamela. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry.** v. 57, n. 11, 1313-1323, 2005.

FELLING, Ryan; SINGER, Harvey. Neurobiology of Tourette syndrome: current status and need for further investigation. **J Neurosci.** v. 31, n. 35, 12387-12395, 2011.

FERREIRA, Bárbara; PIO-ABREU, José Luís; JANUÁRIO, Cristina. Tourette's syndrome and associated disorders: a systematic review. **Trends Psychiatry Psychother.** v. 36, n. 3, 123-133, 2014.

FONTENELLE, Leonardo; MENDLOWICZ, Mauro; VERSIANI, Marcio. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** v. 30, n. 3, 327-337, 2006.

FORNARO, Michele; GABRIELLI, Filippo; ALBANO, Claudio; FORNARO, Stefania; RIZZATO, Salvatore; MATTEI, Chiara; SOLANO, Paola; VINCIGUERRA, Valentina; FORNARO, Pantaleo. Obsessive-compulsive disorder and related disorders: a comprehensive survey. **Ann Gen Psychiatry.** v. 8, 13 p., 2009.

FREEMAN, Roger; FAST, Diane K.; BURD, Larry; KERBESHIAN, Jacob; ROBERTSON, Mary May; SANDOR, Paul. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. **Dev Med Child Neurol.** v. 42, 436-447, 2000.

FROST, Randy; TOLIN, David. Compulsive Hoarding. In: ABRAMOWITZ, Jonathan; MCKAY, Dean; TAYLOR, Steven. **Clinical Handbook of Obsessive-Compulsive Disorder and Related Problems.** 1st ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2008. cap. 6, p. 76-94.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia Clínica e Terapêutica.** 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 432-436, 516.

GALLO, Eduardo; POSNER, Jonathan. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. **Lancet Psychiatry**. v. 3, n. 6, 555-567, 2016.

GILBERT, Donald; JANKOVIC, Joseph. Pharmacological treatment of Tourette syndrome. **J Obsessive Compuls Relat Disord**. v. 3, 407-414, 2014.

GIL-MOHAPEL, Joana; REGO, Ana Cristina. Huntington's Disease: a review on the physiopathological aspects. **Rev Neurocienc**. v. 19, n. 4, 724-734, 2011.

GINSBERG, Rachel; MORRISON, Samantha; PULIAFICO, Anthony. Pediatric OCD: clinical course, phenomenology and assessment. In: PITTENGER, Christopher. **Obsessive-Compulsive Disorder: Phenomenology, Pathophysiology and Treatment**. 1st ed. New York: Oxford University Press, 2017. cap. 3, p. 23-33.

GIZER, Ian; FICKS, Courtney; WALDMAN, Irwin. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. **Hum Genet**. v. 126, n. 1, 51-90, 2009.

GLIMCHER, Paul. Understanding dopamine and reinforcement learning: the dopamine reward prediction error hypothesis. **PNAS**. v. 108, n. 3, 15647-15654, 2011.

GOLAN, David; TASHJIAN JR, Armen; ARMSTRONG, Ehrin; ARMSTRONG, April. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 125, 129.

GOMES, Haroldo Oliveira; CALDAS, Célia Pereira. Uso Inapropriado de Medicamentos pelo Idoso: Polifarmácia e seus Efeitos. **HUPE**. Ano 7, 88-99, 2008.

GONÇALVES, Hosana; PUREZA, Janice; PRANDO, Mirella. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: breve revisão teórica no contexto da neuropsicologia infantil. **Neuropsicol Lat Am**. v. 3, n. 3, 20-24, 2011.

GRADOS, Marco; MATHEWS, Carol. Clinical phenomenology and phenotype variability in Tourette syndrome. **J Psychosom Res**. v. 67, 491-496, 2009.

GRAEFF, Frederico Guilherme. Aspectos neuroquímicos: o papel da serotonina no TOC. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 23, n. 2, 35-37, 2001.

GRAEFF, Rodrigo Linck; VAZ, Cícero. Evaluation and Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Psicologia USP**. v. 19, n. 3, 341-361, 2008.

GRÁF, Martón. 5-HT_{2c} Receptor Activation Induces Grooming Behaviour in Rats: Possible Correlations with Obsessive-Compulsive Disorder. **Neuropsychopharmacol Hung**. v. 3, n. 1, 23-28, 2006.

GRAY, Peter. Obsessive-Compulsive Disorder. In: _____. **Psychology**. 5th ed. New York: Worth Publishers, 2007. cap. 16, p. 592-593.

GRAYBIEL, Ann. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. **Curr Opin Neurobiol**. v. 15, 638-644, 2005.

HABER, Suzanne; CALZAVARA, Roberta. The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. **Brain Res Bull**. v. 16, n. 78, 69-74, 2009.

HALLETT, Mark. Tourette syndrome: update. **Brain Dev**. v. 37, n. 7, 651-655, 2015.

HANNA, Gregory; HIMLE, Joseph; CURTIS, George; GILLESPIE, Brenda. A Family Study of Obsessive-Compulsive Disorder With Pediatric Proband. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**. v. 5, n. 1, 13-19, 2005.

HASHEMIYOON, Rowshanak; KUHN, Jens; VISSER-VANDEWALLE, Veerle. Putting the pieces together in Gilles de la Tourette syndrome: exploring the link between clinical observations and the biological basis of dysfunction. **Brain Topogr**. v. 30, 3-29, 2017.

HIRSCHTRITT, Matthew; LEE, Paul; PAULS, David; DION, Yves; GRADOS, Marco; ILLMANN, Cornelia; KING, Robert; SANDOR, Paul; MCMAHON, William; CATH, Danielle. Lifetime Prevalence, Age of Risk, and Genetic Relationships of Comorbid Psychiatric Disorders in Tourette Syndrome. **JAMA Psychiatry**. v. 72, n. 4, 325-333, 2015.

HOEKSTRA, Pieter; HORST, Gerda; LIMBURG, Pieter; TROOST, Pieter; VAN LANG, Natasja; DE BILDT, Annelies; KORF, Jakob; KALLENBERG, Cees; MINDERAA, Ruud. Increased seroreactivity in tic disorder patients to a 60 kDa protein band from a neuronal cell line. **J Neuroimmunol**. v. 141, 118-124, 2003.

HORNIG, Mady; LIPKIN, Walter Ian. Immune-mediated animal models of Tourette syndrome. **Neurosci Biobehav Rev**. v. 37, n. 6, 1120-1138, 2013.

HOUNIE, Ana Gabriela; CAPPI, Carolina; CORDEIRO, Quirino; SAMPAIO, Aline Santos; MORAES, Ivanil; ROSÁRIO-CAMPOS, Maria Conceição; PALÁCIOS, Selma;

GOLDBERG, Anna; VALLADA, Homero; MACHADO-LIMA, Ariane; NAKANO, Eduardo; KALIL, Jorge; PAULS, David; PEREIRA, Carlos; GUILHERME, Luiza; MIGUEL, Eurípedes Constantino. TNF-alpha polymorphisms are associated with obsessive-compulsive disorder. **Neurosci Lett**. v. 442, n. 2, 86-90, 2008.

HOUNIE, Ana Gabriela; MIGUEL, Eurípedes Constantino. **Tiques, Cacoetes, Síndrome de Tourette**: um manual para pacientes, seus familiares, educadores e profissionais da saúde. 2a ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 284 p.

HOUNIE, Ana Gabriela; PAULS, David; MERCADANTE, Marcos Tomanik; ROSÁRIO-CAMPOS, Maria Conceição; SHAVITT, Roseli Gedanke; MATHIS, Maria Alice; ALVARENGA, Pedro; CÚRI, Mariana; MIGUEL, Eurípedes Constantino. Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever with and without Sydenham's chorea. **J Clin Psychiatry**. v. 65, n. 7, 994-999, 2004a.

HOUNIE, Ana Gabriela; PAULS, David; ROSÁRIO-CAMPOS, Maria Conceição; MERCADANTE, Marcos Tomanik; DINIZ, Juliana; MATHIS, Maria Alice; MATHIS, Maria Eugênia; CHACON, Priscila; SHAVITT, Roseli Gedanke; CÚRI, Mariana; GUILHERME, Luiza; MIGUEL, Eurípedes Constantino. Obsessive-compulsive spectrum disorders and rheumatic fever: a family study. **Biol Psychiatry**. v. 61, n. 3, 266-272, 2007.

HOUNIE, Ana Gabriela; PETRIBÚ, Kátia. Síndrome de Tourette: revisão bibliográfica e relato de casos. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 21, n. 1, 50-63, 1999.

HOUNIE; Ana Gabriela; MATHIS, Maria Alice; SAMPAIO, Aline Santos; MERCADANTE, Marcos Tomanik. Aripiprazol e Síndrome de Tourette. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 26, n. 3, 213, 2004b.

HUDAK, Robert. Introduction to Obsessive-Compulsive Disorder. In: HUDAK, Robert; DOUGHERTY, Darin. **Clinical Obsessive-Compulsive Disorder in Adults and Children**. 1st ed. New York: Cambridge University Press, 2011. cap. 1, p. 1-19.

HUSTER, Dominik. Wilson Disease. **Der Internist**. v. 59, n. 2, 159-174, 2018.

HUYS, Daniel; HARDENACKE, Katja; POPPE, Pia; BARTSCH, Christina; BASKIN, Burak; KUHN, Jens. Update on the role of antipsychotics in the treatment of Tourette syndrome. **Neuropsychiatr Dis Treat**. v. 8, 95-104, 2012.

HYDE, Thomas; COPPOLA, Richard; RICKLER, Kenneth; WEINBERGER, Daniel. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. **Neurology**. v. 45, n. 6, 1176-1182, 1995.

JANKOVIC, Joseph. Botulinum toxin in the treatment of dystonic tics. **Mov Disord**. v. 9, n. 3, 347-349, 1994.

JANKOVIC, Joseph; KWAK, Carolyn; FRANKOFF, Richard. Tourette's syndrome and the Law. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**. v. 18, n. 1, 86-95, 2006.

JUMMANI, Rahil; COFFEY, Barbara. Tic Disorders. In: SADOCK, Benjamin James; SADOCK, Virginia Alcott; RUIZ, Pedro. **Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry**. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2017. Volume II, cap. 48, p. 9258-9294.

JUNG, Hans; DANEK, Adrian; WALKER, Ruth. Neuroacanthocytosis Syndromes. **Orphanet J Rare Dis**. v. 6, n. 68, 2011.

KANDEL, Eric; SCHWARTZ, James; JESSELL, Thomas; SIEGELBAUM, Steven; HUDSPETH, Albert James. **Princípios de Neurociências**. 5a ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. 1496 p.

KAY, Jerald; TASMAN, Allan. Transtorno Obsessivo-Compulsivo. In: _____. **Psiquiatria: Ciência Comportamental e Fundamentos Clínicos**. 1a ed. São Paulo: Manole, 2002. cap. 30, p. 330-339.

KOEN, Nastassja; STEIN, Dan. Obsessive-Compulsive Disorder. In: ZIGMOND, Michael; ROWLAND, Lewis; COYLE, Joseph. **Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders**. 1st ed. London: Academic Press, 2015. cap. 38, p. 627.

KOLB, Bryan; WHISHAW, Ian. How Does the Brain Produce Movement? In: _____. **An Introduction to Brain and Behavior**. 3rd ed. Basingstoke: Worth Publishers, 2010. cap 10, p. 354-397.

KOOIJ, Sandra; BEJEROT, Susanne; BLACKWELL, Andrew; CACI, Herve; CASAS-BRUGUÉ, Miquel; CARPENTIER, Pieter; EDVINSSON, Dan; FAYYAD, John; FOEKEN, Karin; FITZGERALD, Michael. European consensus statement on diagnosis

and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. **BMC Psychiatry**. v. 10, n. 67, 24 p., 2010.

KOTIMAA, Arto; MOILANEN, Irma; TAANILA, Anja; EBELING, Hanna; SMALLEY, Susan; MCGOUGH, James; HARTIKAINEN, Annaliisa; JÄRVELIN, Marjoriitta. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. v. 42, n. 7, 826-833, 2003.

KREISS, Deborah; COFFMAN, Catherine; FIACCO, Nicholas; GRANGER, Jason; HELTON, Bernadette; JACKSON, Jennifer; KIM, Leonid; MISTRY, Rishi; MIZER, Tammie; PALMER, Lolita. Ritualistic Chewing Behavior induced by mCPP in the rat is an animal model of Obsessive-Compulsive Disorder. **Pharmacol Biochem Behav**. v. 104, n. 1, 119-124, 2013.

KUMAR, Ajay; WILLIAMS, Mitchel; CHUGANI, Harry. Evaluation of Basal Ganglia and Thalamic Inflammation in Children with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection and Tourette Syndrome: A Positron Emission Tomographic (PET) Study Using ^{11}C -[R]-PK11195. **J Child Neurol**. v. 30, n. 6, 749-756, 2014.

KUMAR, Ashutosh; TRESCHER, William; BYLER, Debra. Tourette Syndrome and Comorbid Neuropsychiatric Conditions. **Curr Dev Disord Rep**. v. 3, 217-221, 2016.

KUNTSI, Jonna; RIJSDIJK, Frühling; RONALD, Angelica; ASHERSON, Philip; PLOMIN, Robert. Genetic influences on the stability of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from early to middle childhood. **Biol Psychiatry**. v. 57, n. 6, 647-654, 2005.

KURLAN, Roger; DARAGJATI, Christine; COMO, Peter; MCDERMOTT, Michael; TRINIDAD, Kimberly; RODDY, Sarah; BROWER, Christine; ROBERTSON, Mary May. Non-obscene Complex Socially Inappropriate Behavior in Tourette's Syndrome. **J Neuropsych Clin Neurosci**. v. 8, 311-317, 1996.

KUSHNER, Howard. A brief history of Tourette syndrome. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 22, n. 2, 76-79, 2000.

KUSHNER, Howard. **A cursing brain?** 1st ed. Massachusetts: Harvard University Press, 1999. p. 59-61.

KWAK, Carolyn; DAT VUONG, Kevin; JANKOVIC, Joseph. Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. **Mov Disord**. v. 18, n. 12, 1530-1533, 2003.

KWAK, Carolyn; HANNA, Philip; JANKOVIC, Joseph. Botulinum Toxin in the Treatment of Tics. **Arch Neurol**. v. 57, n. 8, 1190-1193, 2000.

LACK, Caleb; HUSKEY, Alisa; WEED, David; HIGHFILL, Micah; CRAIG, Lauren. The Etiology of Obsessive-Compulsive Disorder. In: LACK, Caleb. **Obsessive-Compulsive Disorder: Etiology, Phenomenology, and Treatment**. Hampshire: Ginger Prince Publications, 2015. cap. 2, p. 25-37.

LANGE, Klaus; REICHL, Susanne; LANGE, Katharina; TUCHA, Lara; TUCHA, Oliver. The history of attention deficit hyperactivity disorder. **Atten Defic Hyperact Disord**. v. 2, n. 4, 241-255, 2010.

LARSSON, Jan-Olov; LARSSON, Henrik; LICHTENSTEIN, Paul. Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. v. 43, n. 10, 1267-1275, 2004.

LECKMAN, James Frederick. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. **Brain Dev**. v. 25, n. 1, 24-28, 2003.

LECKMAN, James Frederick; RIDDLE, Mark; HARDIN, Maureen; ORT, Sharon; SWARTZ, Karen; STEVENSON, John; COHEN, Donald. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. v. 28, n.4, 566-573, 1989.

LENT, Roberto. **Cem bilhões de neurônios?** Conceitos Fundamentais de Neurociência. 2a ed. São Paulo: Atheneu, 2010. 786 p.

LENT, Roberto. **Neurociência da Mente e do Comportamento**. 1a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 356 p.

LEWANDOWSKI, Lawrence; HENDRICKS, Kaitlin; GORDON, Michael. Test-Taking Performance of High School Students With ADHD. **J Atten Disord**. v. 19, n. 1, 27-34, 2015.

LEWIN, Adam; PIACENTINI, John. Obsessive-Compulsive Disorder in Childhood. In: SADOCK, Benjamin James; SADOCK, Virginia Alcott; RUIZ, Pedro. **Kaplan &**

Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2017. Volume II, cap. 52, p. 9410-9431.

LIJSTER, Jasmijn; DIERCKX, Bram; UTENS, Elisabeth; VERHULST, Frank; ZIELDORFF, Carola; DIELEMAN, Gwen; LEGERSTEE, Jeroen. The Age of Onset of Anxiety Disorders: A Meta-analysis. **Can J Psychiatry**. v. 62, n. 4, 237-246, 2017.

LOISELLE, Christopher; WENDLANDT, John; ROHDE, Charles; SINGER, Harvey. Antistreptococcal, neuronal, and nuclear antibodies in Tourette syndrome. **Pediatr Neurol**. v. 28, n. 2, 119-125, 2003.

LOPES, Regina Maria Fernandes; NASCIMENTO, Roberta Fernandes Lopes; BANDEIRA, Denise Ruschel. Avaliação do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em Adultos: Uma Revisão de Literatura. **Aval Psicol**. v. 4, n. 1, 65-74, 2005.

LOUREIRO, Natália Isabel; MATHEUS-GUIMARÃES, Cecília; SANTOS, Dilvani Oliveira; FABRI, Roberto Ferreira; RODRIGUES, Carlos Rangel; CASTRO, Helena Carla. Tourette: por dentro da síndrome. **Rev Psiq Clín**. v. 32, n. 4, 218-230, 2005.

MA, Terence. Núcleos da Base. In: HAINES, Duane. **Neurociência Fundamental: para aplicações básicas e clínicas**. 3a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 26, p. 483-502.

MALLI, Melina; FORRESTER-JONES, Rachel; MURPHY, Glynis. Stigma in youth with Tourette's syndrome: a systematic review and synthesis. **Eur Child Adolesc Psychiatry**. v. 25, 127-139, 2016.

MARTINEZ-RAMIREZ, Daniel; JIMENEZ-SHAHED, Jooji; Frederick LECKMAN, James; PORTA, Mauro; SERVELLO, Domenico; MENG, Fan-Gang; KUHN, Jens; HUYS, Daniel; BALDERMANN, Juan Carlos; FOLTYNIE, Thomas; HARIZ, Marwan. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. **JAMA Neurol**. v. 75, n. 3, 353-359, 2018.

MARTINO, Davide; DALE, Russell; GILBERT, Donald; GIOVANNONI, Gavin; LECKMAN, James Frederick. Immunopathogenic Mechanisms in Tourette Syndrome: A Critical Review. **Mov Disord**. v. 24, n. 9, 1267-1279, 2009.

MATAIX-COLS, David; ISOMURA, Kayoko; VIGIL, Ana Pérez; CHANG, Zheng; RÜCK, Christian; LARSSON, Johan; LECKMAN, James Frederick; SERLACHIUS, Eva; LARSSON, Henrik; LICHTENSTEIN, Paul. Familial risks of Tourette Syndrome and chronic tic disorders: a population-based cohort study. **JAMA Psychiatry**. v. 72, n. 8, 787-793, 2015.

MATHEWS, Carol; STERN, Jeremy. The First World Congress on Tourette Syndrome and Tic Disorders: Controversies and Hot Topics in Etiology and Treatment. **Front Neurosci**. v. 10, 5 p, 2016.

MATHIS, Maria Alice; ALVARENGA, Pedro; FUNARO, Guilherme; TORRESAN, Ricardo Cezar; MORAES, Ivanil; TORRES, Albina; ZILBERMAN, Monica; HOUNIE, Ana Gabriela. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: a literature review. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 33, n. 4, 390-399, 2011.

MATTEI, Chiara; RAPAGNANI, Maria Paola; STAHL, Stephen. Ziprasidone Hydrochloride: What Role in the Management of Schizophrenia? **J Cent Nerv Syst Dis**. v. 3, 1-16, 2011.

MATTHEWS, Marguerite; NIGG, Joel; FAIR, Damien. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Curr Top Behav Neurosci**. v. 16, n. 1, 235-266, 2014.

MATTOS, James Pitágoras de; MATTOS, Vânia Maria de Barros Corrêa. Doença dos tiques: aspectos genéticos e neuroquímicos atuais. **Arq Neuropsiquiatr**. v. 57, n. 2b, 528-530, 1999.

MATTOS, James Pitágoras de; ROSSO, Ana Lúcia Zuma de. Tiques e Síndrome de Gilles de la Tourette. **Arq Neuropsiquiatr**. v. 53, n. 1, 141-146, 1995.

MATTOS, Paulo. Lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: pharmacokinetics, efficacy and safety in children and adolescents. **Rev Psiquiatr Clín**. v. 41, n. 2, 34-39, 2014.

MCGOUGH, James. Adult Manifestations of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: SADOCK, Benjamin James; SADOCK, Virginia Alcott; RUIZ, Pedro. **Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry**. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2017. Volume II, cap. 45, p. 9169-9185.

MEIGE, Henry; FEINDEL, Eugène. The Confessions of a Victim to Tic. In: _____. **Tics and Their Treatment**. [Internet]. 1st ed. London: Sidney Appleton, 1907. cap. 1, p. 4. Disponível em: <<https://bit.ly/2v7TaBh>>. Acesso em: 03 ago. 2017.

MELL, Loren; DAVIS, Robert; OWENS, David. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. **Pediatrics**. v. 116, 56-60, 2005.

MERCADANTE, Marcos Tomanik; BUSATTO, Geraldo; LOMBROSO, Paul; PRADO, Lísia; ROSÁRIO-CAMPOS, Maria Conceição; VALLE, Raquel; MARQUES-DIAS, Maria; KISS, Maria; LECKMAN, James Frederick; MIGUEL, Eurípedes Constantino. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. **Am J Psychiatry**. v. 157, 2036-2038, 2000.

MERCADANTE, Marcos Tomanik; ROSÁRIO-CAMPOS, Maria Conceição; QUARANTINI, Lucas; SATO, Fabio. The neurobiological bases of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. **J Pediatr**. v. 80, n. 2, 35-44, 2004.

MILBERGER, Sharon; BIEDERMAN, Joseph; FARAONE, Stephen; CHEN, Lisa; JONES, Janice. Is Maternal Smoking During Pregnancy a Risk Factor for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children? **Am J Psychiatry**. v. 153, n. 9, 1138-1142, 1996.

MILLSTEIN, Rachel; WILENS, Timothy; BIEDERMAN, Joseph; SPENCER, Thomas. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. **J Atten Disord**. v. 2, n. 3, 159-166, 1997.

MINK, Jonathan. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. **Pediatr Neurol**. v. 25, n. 3, 190-198, 2001.

MORAES, César de; SILVA, Fábio Mello Barbirato Nascimento; ANDRADE, Ênio Roberto de. Diagnóstico e tratamento de transtorno bipolar e TDAH na infância: desafios na prática clínica. **J Bras Psiquiatr**. v. 56, n. 1, 19-24, 2007.

MORER, Astrid; LAZARO, Luisa; SABATER, Lidia; MASSANA, Joan; CASTRO, Josefina; GRAUS, Francesc. Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. **J Psychiatr Res**. v. 42, 64-68, 2008.

MORITA, Kenji; MORISHIMA, Mieko; SAKAI, Katsuyuki; KAWAGUCHI, Yasuo. Dopaminergic control of motivation and reinforcement learning: a closed-circuit account for reward-oriented behavior. **J Neurosci**. v. 33, n. 20, 8866-8890, 2013.

MUKHIDA, Karim; BISHOP, Matthew; HONG, Murray; MENDEZ, Ivar. Neurosurgical strategies for Gilles de la Tourette's syndrome. **Neuropsychiatr Dis Treat**. v. 4, n. 6, 1111-1128, 2008.

MÜLLER, Norbert; RIEDEL, Michael; BLENDINGER, Christa; OBERLE, Karin; JACOBS, Enno; ABELE-HORN, Marianne. *Mycoplasma pneumoniae* infection and Tourette's syndrome. **Psychiatry Res**. v. 129, n. 2, 119-125, 2004.

MÜLLER, Ueli; ASHERSON, Philip; BANASCHEWSKI, Tobias; BUITELAAR, Jan; EBSTEIN, Richard; EISENBERG, Jaques; GILL, Michael; MANOR, Iris; MIRANDA, Ana; OADES, Robert. The impact of study design and diagnostic approach in a large multi-centre ADHD study. Part 1: ADHD symptom patterns. **BMC Psychiatry**. v. 11, n. 54, 22 p., 2011.

MÜLLER-VAHL, Kirsten; BERDING, Georg; KOLBE, Hans; MEYER, Geerd; HUNDESHAGEN, Heinz; DENGLER, Reinhard; KNAPP, Wolfram; EMRICH, Hinderk. Dopamine D₂ receptor imaging in Gilles de la Tourette syndrome. **Acta Neurol Scand**. v. 101, 165-171, 2000.

MURPHY, Dennis; MOYA, Pablo; FOX, Meredith; RUBENSTEIN, Liza; WENDLAND, Jens; TIMPANO, Kiara. Anxiety and affective disorder comorbidity related to serotonin and other neurotransmitter systems: obsessive–compulsive disorder as an example of overlapping clinical and genetic heterogeneity. **Phil Trans R Soc B**. v. 368, n. 1615, 18 p., 2013.

MURPHY, Kevin; BARKLEY, Russell; BUSH, Tracie. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. **J Nerv Ment Dis**. v. 190, n. 3, 147-157, 2002.

MURPHY, Tania; SAJID, Muhammad; SOTO, Ohel; SHAPIRA, Nathan; EDGE, Paula; YANG, Mark; LEWIS, Mark; GOODMAN, Wayne. Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. **Biol Psychiatry**. v. 55, n. 1, 61-68, 2004.

MUSZKAT, Mauro; MIRANDA, Monica Carolina; RIZZUTTI, Sueli. **Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade**. 1a ed. São Paulo: Cortez, 2012. 142 p.

NAGUY, Ahmed. Pimozide: An Old Wine in a New Bottle! **Indian J Psychol Med**. v. 39, n. 3, 382-383, 2017.

NESTADT, Gerald; SAMUELS, Jack; RIDDLE, Mark; BIENVENU, Joseph; LIANG, Kung-Yee; LABUDA, Michele; WALKUP, John; GRADOS, Marco; HOEHN-SARIC, Rudolf. A family study of obsessive-compulsive disorder. **Arch Gen Psychiatry**. v. 57, n. 4, 358-363, 2000.

NIGG, Joel. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. **Clin Psychol Rev**. v. 33, n. 2, 215-228, 2013.

NOMURA, Yoshiko; SEGAWA, Masaya. Neurology of Tourette's syndrome (TS) as a developmental dopamine disorder: a hypothesis. **Brain & Development**. v. 25, n. 1, 37-42, 2003.

O'CONNOR, Kieron; BRISEBOIS, Hélène; BRAULT, Mathilde; ROBILLARD, Sophie; LOISELLE, Josée. Behavioral activity associated with onset in chronic tic and habit disorder. **Behav Res Ther**. v. 41, 241-249, 2003.

O'HARE, Deirdre; HELMES, Edward; EAPEN, Valsamma; GROVE, Rachel; MCBAIN, Kerry; REECE, John. The Impact of Tic Severity, Comorbidity and Peer Attachment on Quality of Life Outcomes and Functioning in Tourette's syndrome: parental perspectives. **Child Psychiatry Hum Dev**. v. 47, 563-573, 2016.

OLIVEIRA, Ana; MASSANO, João. Síndrome de Gilles de la Tourette: clínica, diagnóstico e abordagem terapêutica. **Arquivos de Medicina**. v. 26, n. 5, 211-217, 2012.

OLUWABUSI, Olumide; PARKE, Susan; AMBROSINI, Paul. Tourette syndrome associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of tics and psychopharmacological treatment options. **World J Clin Pediatr**. v. 5, n.1, 128-135, 2016.

PAGE, Clive; CURTIS, Michael; SUTTER, Morley; WALKER, Michael; HOFFMAN, Brian. As Drogas e o Sistema Nervoso. In: _____. **Farmacologia Integrada**. 2a ed. São Paulo: Manole, 2004. cap. 14, p. 248, 252.

PATEL, Neepa; JANKOVIC, Joseph. Tics and Tourette Syndrome: Phenomenology. In: LEDOUX, Mark. **Movement Disorders: Genetics and Models**. 2nd ed. London: Academic Press, 2015. cap. 44, p. 705-711.

PAVONE, Piero; BIANCHINI, Rio; PARANO, Enrico; INCORPORA, Gemma; RIZZO, Renata; MAZZONE, Luigi; TRIFILETTI, Rosario. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. **Pediatr Neurol**. v. 30, n. 2, 107-110, 2004.

PENZEL, Fred. Clinical Presentation of OCD. In: PITTENGER, Christopher. **Obsessive-Compulsive Disorder: Phenomenology, Pathophysiology and Treatment**. 1st ed. New York: Oxford University Press, 2017. cap. 1, p. 11-22.

PEREIRA, Heloisa; ARAÚJO, Alexandra; MATTOS, Paulo. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): aspectos relacionados à comorbidade com distúrbios da atividade motora. **Rev Bras Saúde Matern Infant**. v. 5, n. 4, 391-402, 2005.

PERIN, Eduardo Aliende; ARAÚJO, Carolina Inácio Lobo; MASTROROSA, Rosana Sávio; VELLOSO, Patrícia; ROSÁRIO-CAMPOS, Maria Conceição. Transtorno Obsessivo-Compulsivo. In: MIRANDA, Monica Carolina; MUSZKAT, Mauro; MELLO, Claudia Berlim. **Neuropsicologia do Desenvolvimento**. 1a ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2013. cap. 6, p. 119-138.

PETERSON, Bradley; THOMAS, Prakash; KANE, Michael; SCAHILL, Lawrence; ZHANG, Heping; BRONEN, Richard; KING, Robert; LECKMAN, James Frederick; STAIB, Lawrence. Basal Ganglia Volumes in Patients with Gilles de la Tourette Syndrome. **Arch Gen Psychiatry**. v. 60, n. 4, 415-424, 2003.

PIRES, Thiago de Oliveira; SILVA, Cosme Marcelo Furtado Passos; ASSIS, Simone Gonçalves. Association between family environment and attention deficit hyperactivity disorder in children – mothers' and teachers' views. **BMC Psychiatry**. v. 13, n. 1, 215-223, 2013.

PLESSEN, Kerstin; ROYAL, Jason; PETERSON, Bradley. Neuroimaging of tic disorders with co-existing attention-deficit/hyperactivity disorder. **Eur Child Adolesc Psychiatry**. v. 16, n. 1, 60-70, 2007.

POETA, Lisiane Schilling; NETO, Francisco Rosa. Estudo epidemiológico dos sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade e Transtornos de Comportamento em escolares da rede pública de Florianópolis usando a EDAH. **Rev Bras Psiquiatr.** v. 26, n. 3, 150-155, 2004.

POLANCZYK, Guilherme; LARANJEIRA, Ronaldo; ZALESKI, Marcos; PINSKY, Ilana; CAETANO, Raul; ROHDE, Luis Augusto. ADHD in a representative sample of the Brazilian population: estimated prevalence and comparative adequacy of criteria between adolescents and adults according to the item response theory. **Int J Methods Psychiatr Res.** v. 19, n. 3, 177-184, 2010.

PORTA, Mauro; MAGGIONI, Giovani; OTTAVIANI, Francesco; SCHINDLER, Antonio. Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A. **Neurol Sci.** v. 24, n. 6, 420-423, 2004.

PORTELLA, Lilian Velloso; SANTIAGO, Fernanda Lídia Dornelas; MAIA, Patrícia Andrade; MANCINI, Marisa Cotta. Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão da literatura. **Rev Fisioter Univ São Paulo.** v. 11, n. 1, 47-55, 2004.

PURVES, Dale; AUGUSTINE, George; FITZPATRICK, David; HALL, William; LAMANTIA, Anthony-Samuel; MCNAMARA, James; WHITE, Leonard. **Neurociências.** 4a ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 912 p.

QUEZADA, Julio; COFFMAN, Keith. Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome. **CNS Drugs.** v. 32, n. 1, 33-45, 2018.

QUINTERO, Javier; RAMOS-QUIROGA, Josep; SEBASTIÁN, Javier San; MONTAÑÉS, Francisco; FERNÁNDEZ-JAÉN, Alberto; MARTÍNEZ-RAGA, José; GIRAL, Marta García; GRAELL, Montserrat; MARDOMINGO, María. Health care and societal costs of the management of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain: a descriptive analysis. **BMC Psychiatry.** v. 18, n. 1, 40-50, 2018.

RAMALHO, Joaquim; MATEUS, Filipa; SOUTO, Marisa; MONTEIRO, Marlene. Intervenção Educativa na Perturbação Gilles de la Tourette. **Rev Bras Ed Esp.** v.14, n. 3, 337-346, 2008.

RANG, Humphrey; DALE, Maureen; RITTER, James; FLOWER, Rod. **Rang & Dale Farmacologia**. 6a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

RAZ, Raanan; GABIS, Lidia. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. **Dev Med Child Neurol**. v. 51, n. 8, 580-592, 2009.

RIZZO, Renata; GULISANO, Mariangela; PAVONE, Piero; FOGLIANI, Fabia; ROBERTSON, Mary May. Increased antistreptococcal antibody titers and anti-basal ganglia antibodies in patients with Tourette syndrome: controlled cross-sectional study. **J Child Neurol**. v. 21, n. 9, 747-753, 2006.

ROBERTSON, Mary May. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. **Brain**. v. 123, 425-462, 2000.

ROBERTSON, Mary May; EAPEN, Valsamma. Whither the Relationship Between Etiology and Phenotype in Tourette Syndrome? In: MARTINO, Davide; LECKMAN, James Frederick. **Tourette Syndrome**. 1st ed. Oxford: Oxford University Press, 2013. p. 366.

ROBERTSON, Mary May; EAPEN, Valsamma; CAVANNA, Andrea Eugenio. Gilles de la Tourette Syndrome and Disruptive Behavior Disorders: Prevalence, Associations, and Explanation of the Relationships. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**. v. 27, n. 1, 33-41, 2015.

ROBERTSON, Mary May; EAPEN, Valsamma; CAVANNA, Andrea Eugenio. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. **J Psychosom Res**. v. 67, 475-483, 2009.

ROBERTSON, Mary May; EAPEN, Valsamma; SINGER, Harvey; MARTINO, Davide; SCHARF, Jeremiah; PASCHOU, Peristera; ROESSNER, Veit; WOODS, Douglas; HARIZ, Marwan; MATHEWS, Carol; ČRNČEC, Rudi; LECKMAN, James Frederick. Gilles de la Tourette syndrome. **Nat Rev Dis Primers**. n. 3, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrdp201697>>. Acesso em: 31 jul. 2018.

ROHDE, Luis Augusto; BARBOSA, Genário; TRAMONTINA, Silzá; POLANCZYK, Guilherme. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 22, n. 2, 7-11, 2000.

ROHDE, Luis Augusto; HALPERN, Ricardo. Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder. **J Pediatr**. v. 80, n. 2, 2004.

ROHDE, Luis Augusto; KETZER, Carla Ruffoni. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. In: FICHTNER, Nilo. **Transtornos Mentais da Infância e da Adolescência: Um enfoque multidisciplinar**. 1a ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. cap. 10, p. 106-119.

ROSÁRIO-CAMPOS, Maria Conceição; LECKMAN, James Frederick; CURI, Mariana; QUATRANO, Susan; KATSOVITCH, Lylia; MIGUEL, Eurípedes Constantino; PAULS, David. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**. v. 5, n. 1, 92-97, 2005.

ROSÁRIO-CAMPOS, Maria Conceição; MERCADANTE, Marcos Tomanik. Transtorno obsessivo-compulsivo. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 22, n. 2, 16-19, 2000.

RUSCIO, Ayelet Meron; STEIN, Dan; CHIU, Wai Tat; KESSLER, Ronald. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. **Mol Psychiatry**. v. 15, 53-63, 2010.

SADOCK, Benjamin James; SADOCK, Virginia Alcott. Transtornos de tique. In: _____. **Kaplan & Sadock Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psicologia Clínica**. 9a ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. cap. 46, p. 1328-1333.

SADOCK, Benjamin James; SADOCK, Virginia Alcott; RUIZ, Pedro. Transtorno obsessivo-compulsivo. In: _____. **Kaplan & Sadock Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psicologia Clínica**. 11a ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. cap. 10, p. 418-427, 929.

SANTOS, Letícia de Faria; VASCONCELOS, Laércia Abreu. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças: Uma Revisão Interdisciplinar. **Psic Teor e Pesq**. v. 26, n. 4, 717-724, 2010.

SCAHILL, Lawrence; KING, Robert; LECKMAN, James Frederick; HARRIS, Neison. Contemporary approaches to the treatment of tics in Tourette syndrome. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 22, n. 4, 189-193, 2000.

SCAHILL, Lawrence; SPECHT, Matthew; PAGE, Christopher. The Prevalence of Tic Disorders and Clinical Characteristics in Children. **J Obsessive Compuls Relat Disord**. v. 3, n. 4, 394-400, 2014.

SCHACHAR, Russell; TAYLOR, Eric; WIESELBERG, Michael; THORLEY, Geoff; RUTTER, Michael. Changes in Family Function and Relationships in Children Who Respond to Methylphenidate. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. v. 26, n. 5, 728-732, 1987.

SCHLAGGAR, Bradley; MINK, Jonathan. Movement Disorders in Children. **Pediatrics in Review**. v. 24, n. 2, 39-51, 2003.

SCHULTZ, Wolfram. Dopamine reward prediction error coding. **Dialogues Clin Neurosci**. v. 18, n. 1, 23-32, 2016.

SEGAWA, Masaya. Neurophysiology of Tourette's syndrome: pathophysiological considerations. **Brain & Development**. v. 25, n. 1, 62-69, 2003.

SEHLIN, Helena; AHLSTRÖM, Britt Hedman; ANDERSSON, Gerhard; WENTZ, Elisabeth. Experiences of an internet-based support and coaching model for adolescents and young adults with ADHD and autism spectrum disorder –a qualitative study. **BMC Psychiatry**. v. 18, n. 1, 15-27, 2018.

SEN, Bisakha; SWAMINATHAN, Shailender. Maternal prenatal substance use and behavior problems among children in the U.S. **J Ment Health Policy Econ**. v. 10, 189-206, 2007.

SERRA-MESTRES, Jordi; RING, Howard; COSTA, Durval; GACINOVIC, Svetislav; WALKER, Zuzana; LEES, Andrew; ROBERTSON, Mary May; TRIMBLE, Michael. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: a [123I]FP-CIT/SPECT study. **Acta Psychiatr Scand**. v. 109, n. 2, 140-146, 2004.

SHARMA, Alok; COUTURE, Justin. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **Ann Pharmacother**. v. 48, n. 2, 209-225, 2014.

SHEPPARD, Dianne; BRADSHAW, John; PURCELL, Rosemary; PANTELIS, Christos. Tourette's and Comorbid Syndromes: Obsessive Compulsive and Attention

Deficit Hyperactivity Disorder: A Common Etiology? **Clin Psychol Rev.** v. 19, n. 5, 531-552, 1999.

SHPRECHER, David; KURLAN, Roger. The Management of Tics. **Mov Disord.** v. 24, n. 1, 15-24, 2009.

SILVA, Aline Silveira; LEITE, Betânia Ferreira; BRITO, Gabriela Vilela de; VIDAL, Júlia Souza; SOUZA, Kathiaja Miranda; FREITAS, Marina Gonçalves de; VIEIRA, Nashira Campos; WICHMANN, Roberta Moreira. Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **BRATS.** Ano VIII, n. 23, 18 p., 2014.

SILVA, Ana Beatriz Barbosa. **Mentes inquietas: TDAH, desatenção, hiperatividade e impulsividade.** 1a ed. Rio de Janeiro: Objetiva, 2009. 271 p.

SINGER, Harvey; HONG, John; YOON, Dustin; WILLIAMS, Phillip. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. **Neurology.** v. 65, n. 11, 1701-1707, 2005.

SINGER, Harvey; WENDLANDT, John; KRIEGER, Madeline; GIULIANO, Joseph. Baclofen treatment in Tourette syndrome – A double-blind, placebo-controlled, crossover trial. **Neurology.** v. 56, n. 5, 599-604, 2001.

SISTEMA DE AVALIAÇÃO DE TESTES PSICOLÓGICOS (SATEPSI). Conselho Federal de Psicologia. **Lista dos testes psicológicos aprovados.** [Internet]. 12 p., 2018. Disponível em: <<https://bit.ly/2Ke71gy>>. Acesso em: 31 mai. 2018.

SOUZA, Isabella; SERRA, Maria Antônia; MATTOS, Paulo; FRANCO, Vanessa Ayrão. Comorbidade em Crianças e Adolescentes com Transtorno do Déficit de Atenção. **Arq Neuropsiquiatr.** v. 59, n. 2, 401-406, 2001.

SPANIARDI, Alma; GREENHILL, Laurence; HECHTMAN, Lily. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: SADOCK, Benjamin James; SADOCK, Virginia Alcott; RUIZ, Pedro. **Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.** 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2017. Volume II, cap. 45, p. 9141-9168.

SPINA, Guilherme. Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. **Rev Med.** v. 87, n. 2, 128-141, 2008.

SPRICH, Susan; BIEDERMAN, Joseph; CRAWFORD, Margaret Harding; MUNDY, Elizabeth; FARAONE, Stephen. Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. v. 39, n. 11, 1432-1437, 2000.

STAHL, Stephen. **Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 126, 460-461.

STAHL, Stephen. **Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 601-602.

STEIN, Dan; LOCHNER, Christine. Obsessive-Compulsive Disorder. In: SADOCK, Benjamin James; SADOCK, Virginia Alcott; RUIZ, Pedro. **Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry**. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2017. Volume I, cap. 15, p. 4576-4589.

STERN, Emily; SILBERSWEIG, David; CHEE, Kit-Yun; HOLMES, Andrew; ROBERTSON, Mary May; TRIMBLE, Michael; FRITH, Christopher; FRACKOWIAK, Richard; DOLAN, Raymond. A Functional Neuroanatomy of Tics in Tourette Syndrome. **Arch Gen Psychiatry**. v. 57, n. 8, 741-748, 2000.

STILL, George Frederic. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. **Lancet**. [Internet]. v. 1, 50 p., 1902. Disponível em: <<https://bit.ly/2HrGfN7>>. Acesso em: 28 mar. 2018.

STOETTER, Brigitte; BRAUN, Allen; RANDOLPH, Christopher; GERNERT, Jeffrey; CARSON, Richard; HERSCOVITCH, Peter; CHASE, Thomas. Functional neuroanatomy of Tourette syndrome: Limbic-motor interactions studied with FDG PET. **Adv Neurol**. v. 58, 213-226, 1992.

SWEDO, Susan; LEONARD, Henrietta; GARVEY, Marjorie; MITTLEMAN, Barbara; ALLEN, Albert; PERLMUTTER, Susan; DOW, Sara; ZAMKOFF, Jason; DUBBERT, Billinda; LOUGEE, Lorraine. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. **Am J Psychiatry**. v. 155, n. 2, 264-271, 1998.

TEIXEIRA, Antonio Lucio; RODRIGUES, David Henrique; MARQUES, Andrea Hovarth; MIGUEL, Eurípedes Constantino; FONTENELLE, Leonardo. Searching for

the Immune Basis of Obsessive-Compulsive Disorder. **Neuroimmunomodulation**. v. 21, 152-158, 2014.

TEIXEIRA, Larissa Cardoso; JÚNIOR, José Mariano Pantoja; NETO, Francisco Xavier Palheta; TARGINO, Mauricio Neres; PALHETA, Angélica Pezzin; SILVA, Felipe Araújo. Tourette syndrome: review of literature. **Intl Arch Otorhinolaryngol**. v. 15, n. 4, 492-500, 2011.

THAPAR, Anita; COOPER, Miriam; EYRE, Olga; LANGLEY, Kate. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? **J Child Psychol Psychiatry**. v. 54, n. 1, 3-16, 2013.

THAPAR, Anita; LANGLEY, Kate; O'DONOVAN, Michael; OWEN, Michael. Refining the attention deficit hyperactivity disorder phenotype for molecular genetic studies. **Mol Psychiatry**. v. 11, 714-720, 2006.

THENGANATT, Mary Ann; JANKOVIC, Joseph. Recent Advances in Understanding and Managing Tourette Syndrome. **F1000 Research**. v. 5, 152-162, 2016.

TIMPANO, Kiara; CARBONELLA, Julia; ZUCKERMAN, Shelby; ÇEK, Demet. Treatment of Symmetry Obsessive-Compulsive Disorder. In: STORCH, Eric; LEWIN, Adam. **Clinical Handbook of Obsessive-Compulsive and Related Disorders: A Case-Based Approach to Treating Pediatric and Adult Populations**. 1st ed. New York: Springer, 2016. cap. 6, p. 69-83.

TORRES, Albina. Diagnóstico diferencial do transtorno obsessivo-compulsivo. **Rev Bras Psiquiatr**. v. 23, n. 2, 21-23, 2001.

TORRES, Albina; PRINCE, Martin; BEBBINGTON, Paul; BHUGRA, Dinesh; BRUGHA, Traolach; FARRELL, Michael; JENKINS, Rachel; LEWIS, Glyn; MELTZER, Howard; SINGLETON, Nicola. Obsessive-Compulsive Disorder: Prevalence, Comorbidity, Impact, and Help-Seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. **Am J Psychiatry**. v. 163, n. 11, 1978-1985, 2006.

TORRES, Albina; SHAVITT, Roseli Gedanke; MIGUEL, Eurípedes Constantino. **Medos, dúvidas e manias**: orientações para pessoas com transtorno obsessivo-compulsivo e seus familiares. 2a ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 172 p.

TORTORA, Gerard; FUNKE, Berdell; CASE, Christine. Procariotos: Domínios *Bacteria* e *Archaea*. In: _____. **Microbiologia**. 10a ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. cap. 11, p. 318-319.

TRAVELLA, Javier. Síndrome de Atención Dispersa, Hiperactividad e Impulsividad en pacientes adultos (ADHD). **Alcmeon**. [Internet]. Año XII, v. 10, n. 2, 2001. Disponível em: <<https://bit.ly/2KtVxVK>>. Acesso em: 31 mai. 2018.

VAN DEN BERG, Stéphanie; WILLEMSSEN, Gonneke; DE GEUS, Eco; BOOMSMA, Dorret. Genetic etiology of stability of attention problems in young adulthood. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**. v. 141, n. 1, 55-60, 2006.

VAN DIJK, Addy; KLOMPMAKERS, Andre; DENYS, Damiaan. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. **Future Neurol**. v. 3, n. 5, 589-603, 2008.

VAN GROOTHEEST, Daniël; CATH, Danielle; BEEKMAN, Aartjan; BOOMSMA, Dorret. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. **Twin Res Hum Genet**. v. 8, n. 5, 450-458, 2005.

VASCONCELOS, Marcio; MALHEIROS, Ana Flávia; WERNER JR, Jairo; BRITO, Adriana; BARBOSA, Jane Bardawil; SANTOS, Ítalo Oliveira; LIMA, Daniel Fampa. Contribuição dos Fatores de Risco Psicossociais para o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. **Arq Neuropsiquiatr**. v. 63, n. 1, 68-74, 2005.

VIVAN, Analise de Souza. **Prevalência do Transtorno Obsessivo-Compulsivo e de Sintomas Obsessivo-Compulsivos e Qualidade de Vida em Adolescentes**. 2013. 71 f. Tese (Doutorado em Psiquiatria) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

WALUSINSKI, Olivier; BOGOUSLAVSKY, Julien. Georges Gilles de la Tourette (1857–1904). **J Neurol**. v. 258, n. 1, 166-167, 2011.

WEISMAN, Hannah; QURESHI, Imraan; LECKMAN, James Frederick; SCAHILL, Lawrence; BLOCH, Michael. Systematic Review: Pharmacological Treatment of Tic Disorders – Efficacy of Antipsychotic and Alpha-2 Adrenergic Agonist Agents. **Neurosci Biobehav Rev**. v. 37, n. 6, 1162-1171, 2013.

WILLIAMS, Alishia; LAU, Gloria; GRISHAM, Jessica. Thought-action fusion as a mediator of religiosity and obsessive-compulsive symptoms. **J Behav Ther Exp Psychiatry**. v. 44, n. 2, 207-212, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). **Tic Disorders**. [Internet]. 2016. Disponível em: <<https://bit.ly/2IAV276>>. Acesso em: 11 jan. 2017.

WORTHINGTON, John; KINRYS, Gustavo; WYGANT, Lisa; POLLACK, Mark. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. **Int Clin Psychopharmacol**. v. 20, n. 1, 9-11, 2005.

WU, Shey-Lin; LISCIC, Rajka; KIM, SangYun; SORBI, Sandro; YANG, Yuan-Han. Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. **Parkinson's Disease**. [Internet]. v. 2017, 2 p. Disponível em: <<https://bit.ly/2tM1nY0>>. Acesso em: 26 jan. 2018.

YARYURA-TOBIAS, José; NEZIROGLU, Fugen. History, Culture and Clinical Aspects of OCD. In: _____. **Obsessive-Compulsive Disorder Spectrum**. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Press, 1997. cap. 1, p. 3-31.

YEH, Chin-Bin; WU, Ching-Hsing; TSUNG, Hui-Chu; CHEN, Chia-Wei; SHYU, Jia-Fwu; LECKMAN, James Frederick. Antineural antibody in patients with Tourette's syndrome and their family members. **J Biomed Sci**. v. 13, 101-112, 2006.