



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Abordagem terapêutica da perturbação de tiques e obsessivo-compulsiva

Luciana Marinheiro Guariento

Julho 2019

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Abordagem terapêutica da perturbação de tiques e obsessivo-compulsiva

Luciana Marinheiro Guariento

Orientado por:

Prof. Dr. Samuel Pombo

Julho 2019

Resumo

A perturbação de tiques é frequentemente diagnosticada em conjunto com a perturbação obsessivo-compulsiva. A presença desta comorbilidade está associada a um maior impacto na qualidade de vida destes doentes e à necessidade de realizar ajustes à sua abordagem terapêutica. O objetivo desta revisão foi estudar a evidência científica publicada nos últimos dez anos em relação à terapêutica desta população em específico. Verificou-se que há poucos artigos publicados até à data e que alguns apresentam resultados controversos, o que faz ressaltar a necessidade de investigação de qualidade nesta área. De um modo geral, pode concluir-se que, em termos farmacológicos, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina apresentam um papel central, porém com uma eficácia reduzida, devendo ser realizada terapêutica adjuvante com antipsicóticos. Por outro lado, a vertente da terapia cognitivo-comportamental é uma abordagem que mantém a sua eficácia na presença desta comorbilidade e deverá ser oferecida. No entanto, se utilizada em isolado, caso não seja eficaz, a evidência sugere que há benefício em iniciar um inibidor seletivo da recaptção de serotonina. Para os doentes refratários a estas abordagens e num panorama ainda experimental, a estimulação cerebral profunda apresenta resultados promissores.

Palavras-chave: perturbação de tiques; perturbação obsessivo-compulsiva; revisão; terapêutica farmacológica e terapia cognitivo-comportamental

Abstract

Tic disorder is often diagnosed along with obsessive-compulsive disorder. The presence of comorbidity is associated with a greater impact on the quality of life of these patients and the need to adjust their therapeutic approach. This review aimed to study the scientific evidence published in the last ten years regarding the therapeutic approach of this specific population. The results showed that there are few articles in this area published until this date and that some of them present controversial results, which highlights the need for quality research. In general, it can be concluded that, in pharmacological terms, selective serotonin reuptake inhibitors play a central role in the pharmacological approach, but have been shown to present a reduced efficacy, and adjunctive therapy with antipsychotics could

be

used. On the other hand, regarding cognitive- behavioural therapy, this approach maintains its effectiveness in the presence of this comorbidity and should be offered. However, if used in isolation and do not appear to be effective, the evidence suggests that there is benefit in initiating a selective serotonin reuptake inhibitor. For patients who are refractory to these approaches and in a still experimental setting, deep brain stimulation presents promising results.

Keywords: tics disorder; obsessive-compulsive disorder; review; pharmacologic therapy and cognitive behavioural therapy

Conteúdo

Resumo	3
Abstract.....	3
Acrónimos e abreviaturas	6
Introdução.....	7
Introdução histórica	7
Perturbação de tiques	7
Perturbação obsessivo-compulsiva	10
Terapêutica da perturbação de tiques.....	11
Terapêutica da perturbação obsessivo-compulsiva.....	12
Objetivo	13
Metodologia.....	14
Resultados.....	15
Discussão	17
Conclusão	27
Bibliografia.....	29

Acrónimos e abreviaturas

CY-BOCS – *Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*

CGI-I – *Clinical Global Impression – Improvement Scale*

DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*

ECP – estimulação cerebral profunda

ISRS – inibidores seletivos da recaptção de serotonina

K-SADS-PL – *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*

NordLOTS – *Nordic Long-term Treatment Study*

PHDA – perturbação de hiperatividade e défice de atenção

POC – perturbação obsessivo-compulsiva

POTS – *Pediatric OCD Treatment Study*

PT – perturbação de tiques

PTMP – perturbação de tique motor persistente

ST – síndrome de Tourette

TCC – terapia cognitivo-comportamental

YGTSS – *Yale Global Tic Severity Scale*

Introdução

Introdução histórica

Em 1825, foi descrito no hospital de Salpêtrière, em Paris, o primeiro caso de perturbação de tiques pelo médico Jean Marc Itard. Marquise de Dampierre, desde os 7 anos, apresentava episódios súbitos de movimentos bruscos e involuntários dos membros superiores, cabeça e pescoço em conjunto com vocalizações, tais como ladrar e dizer obscenidades.¹ Em 1885, Georges Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette (1857 – 1904) publicou um artigo no qual incluiu nove doentes, seis dos quais foram diagnosticados por si e três dos quais, incluindo Marquise de Dampierre, foram relatados por outros médicos, que apresentavam uma tríade caracterizada por alterações da coordenação motora, ecolalia e coprolalia.¹⁻³ Mais tarde, o seu mentor Jean-Martin Charcot deu o epónimo a esta síndrome de “Guilles de la Tourette”. Tourette teve uma carreira muito curta após a publicação deste artigo, sendo que em 1893, enquanto trabalhava no seu consultório, foi baleado por uma doente paranoide, que acreditava estar sob a sua influência hipnótica. Este acidente tornou-o incapacitado, vindo a falecer em 1909.¹

É, no entanto, interessante mencionar que, doze anos antes de publicação do artigo de Tourette, Armand Trousseau (1801 – 1867), um célebre médico que realizou diversas descobertas ainda hoje relevantes na área da medicina interna e neurologia, já haveria descrito uma patologia hereditária e crónica caracterizada por movimentos súbitos e estereotipados e vocalizações, que variavam ao longo do curso clínico e apresentavam melhoria com terapia comportamental.^{2,4,5}

A perturbação de tiques voltou a assumir um papel de interesse na comunidade médica no final do século XX, altura na qual foi publicado um artigo realizado por Seigton, *J. N.* que relatava pela primeira vez uma terapêutica eficaz para esta patologia: o haloperidol.

6

Perturbação de tiques

A síndrome de Tourette (ST) é uma perturbação do neurodesenvolvimento de carácter crónico e hereditário, que se define pela presença de múltiplos tiques vocais e motores em conjunto com frequentes comorbilidades ou psicopatologias coexistentes.⁴

Um tique é uma ação motora ou uma verbalização repentina, rápida, recorrente e não ritmada.⁷ Pode ser categorizado como simples, se a duração for breve e se for apenas

motor ou verbal, ou complexo, se a duração for prolongada e apresentar um conjunto de ações motoras e/ou verbalizações que, por vezes, parece ter uma finalidade, como saltar, realizar um gesto inapropriado (cropopraxia ou cropolalia) ou imitar uma pessoa (ecopraxia ou ecolalia).^{4,7} Apesar de poder incluir qualquer tipo movimento ou vocalização, há um certo conjunto de tiques que é mais frequentemente observado na população em geral, como piscar os olhos, e, dentro dos vários tiques que um doente pode apresentar, há um conjunto que se mantém estável ao longo do tempo.

Os tiques variam em gravidade com a evolução da doença, podendo estar ausentes durante semanas a meses, e são em norma perçecionados pelo doente como algo involuntário, mesmo que este seja capaz de suprimi-lo voluntariamente durante um certo tempo. Por vezes, há uma sensação premonitória que antecede o tique e uma sensação de redução de tensão que o procede. Nestes casos, o tique não é compreendido como totalmente involuntário, pois pode haver resistência à sensação que o precede. Por outro lado, também pode acontecer que o doente sinta a necessidade de realizar o seu tique de um determinado modo ou um determinado número de vezes até sentir que o realizou corretamente.^{4,7}

A perturbação de tique (PT) engloba quatro categorias de diagnóstico com a seguinte hierarquia por ordem decrescente: a síndrome de Tourette, a perturbação de tique motor ou verbal persistente, a perturbação de tique transitória e a perturbação de tique especificado/ não especificado. Ao ser realizado o diagnóstico de uma determinada categoria, o diagnóstico de uma categoria inferior não poderá ser realizado. Para todos os diagnósticos, o início da sintomatologia deverá ser antes dos 18 anos e esta não poderá ser atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.⁷

A síndrome de Tourette implica a existência de tiques motores e de um ou mais tiques verbais presentes em algum momento da doença, não sendo necessário a presença em simultâneo. A frequência dos tiques pode variar, porém, é necessário que estes se mantenham presentes durante pelo menos um ano, independentemente da existência de períodos livres de sintomatologia.⁷

A perturbação de tique motor ou verbal persistente implica a presença de apenas um tipo de tique, sendo necessário especificar qual. Tal como na síndrome de Tourette, a frequência dos tiques pode variar, porém é necessário que estes se mantenham presentes durante, pelo menos, um ano.⁷

Na perturbação de tique transitória, pode verificar-se a presença de tiques motores, verbais ou ambos. No entanto, para este diagnóstico, a duração dos sintomas deverá ser inferior a um ano.⁷

No caso de outra perturbação de tique especificada ou não especificada, a perturbação do movimento é melhor caracterizada por tique, apesar da sua apresentação ou idade de início ser atípica ou de ter uma etiologia conhecida.⁷

A perturbação de tique é comum na infância, afetando 3 a 8 em cada 1.000 crianças em idade escolar nos Estados Unidos, embora seja muitas vezes transitória. É duas a quatro vezes mais frequente no sexo masculino.⁷ Estudos apontam para uma prevalência do síndrome de Tourette de 1% em crianças de idade escolar e inferior a 0.1% em adultos⁸. Os sintomas iniciam-se, em média, entre os 4 e 6 anos de idade, com agravamento progressivo no sentido crânio-caudal, e apresentam a maior gravidade entre os 10 e 12 anos, declinando na adolescência. Apenas uma pequena percentagem de doentes mantém sintomas persistentemente graves ou agravados na vida adulta, sendo que 75% dos adultos jovens refere sintomas pouco graves.⁶ O aparecimento de sintomatologia na idade adulta é muito raro e está associado ao consumo excessivo de drogas, por exemplo, cocaína, ou à presença de lesões no sistema nervoso central, por exemplo, encefalite pós-viral⁷. Para o mesmo indivíduo, os sintomas são semelhantes nas várias fases da vida, porém, a sua gravidade, os grupos musculares afetados e as vocalizações podem variar, apresentando um grande impacto na qualidade de vida dos doentes.⁶

Em relação às comorbilidades, cerca de 90% dos doentes com perturbação de tiques possui uma ou mais psicopatologias coexistentes, sendo que 58% possui duas ou mais comorbilidades e a prevalência de quaisquer comorbilidades psiquiátricas ao longo da vida é de 86%.⁹ As comorbilidades mais frequentemente diagnosticadas na perturbação de tique são a perturbação obsessivo-compulsiva, a perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), em conjunto com perturbações do sono, dificuldades de aprendizagem, perturbações de ansiedade e do humor, comportamento autolesivos, perturbação de desafio e oposição e problemas de controlo de raiva.¹⁰ Um estudo recente sobre a prevalência de comorbilidades em 1374 doentes com síndrome de Tourette verificou que 50% destes doentes possuíam critérios de diagnóstico de perturbação obsessivo-compulsiva, 54.3% de perturbação de hiperatividade e défice de atenção e 29.5% de ambas as comorbilidades⁸. A gravidade da comorbilidade correlaciona-se diretamente com a gravidade de perturbação de tiques.³

Perturbação obsessivo-compulsiva

A perturbação obsessivo-compulsiva (POC) é uma patologia psiquiátrica que se define pela presença de obsessões e/ou compulsões. Uma obsessão é uma ideia, imagem, impulso, medo ou dúvida persistente, que ocorre contra a vontade do doente, sendo percebida por este como intrusiva e repugnante (egodistónica), e que acarreta uma grande carga ansiogénica. Os temas frequentemente se relacionam com limpeza e contaminação, simetria e organização, preocupação com possíveis doenças e danos, dúvidas existenciais e filosóficas e ideias de teor agressivo, sexual ou religioso. Normalmente, o doente apresenta *insight* sobre as suas obsessões. Por outro lado, a compulsão surge como consequência da obsessão, e pode manifestar-se como atos motores ou de verificação repetitivos ou como atos mentais. O objetivo é reduzir a ansiedade causada pela obsessão, sendo que o doente se sente compelido a realizar a sua compulsão.^{7,11}

Para o diagnóstico de perturbação obsessivo-compulsiva, os sintomas devem ser exagerados, a compulsão não deve apresentar uma relação realista com a ideia temida, ou a obsessão faz com que a pessoa evite determinadas situações, causando, entre outros factores, sofrimento e prejuízo no funcionamento do indivíduo. Após o diagnóstico, deverá ser especificada a presença ou ausência de *insight*, que se correlaciona com o prognóstico, tal como a história atual ou passada de perturbação de tiques.⁷

Embora a POC, durante a infância, seja mais frequente no sexo masculino (25% dos homens diagnosticados com POC já apresentam sintomas antes dos 10 anos de idade), nos adultos, é mais frequentemente diagnosticada no sexo feminino.⁷ A doença tem uma prevalência de 12 meses de 1,1% a 1,8% a nível internacional.^{7,11} Nos Estados Unidos, a idade média de início da sintomatologia é aos 19,5 anos, sendo que até 25% dos casos manifestam-se antes dos 14 anos e que o início das manifestações após os 35 anos é incomum.^{7,11}

Uma vez que a perturbação obsessivo-compulsiva é uma patologia crónica, apresenta-se por fases intermitentes de agravamento e de melhoria da sintomatologia, frequentemente complicada pela presença de comorbilidades. Em alguns indivíduos, pode ser episódica ou sofrer um curso de deterioração. Se a perturbação não for tratada, a possibilidade de remissão em adultos é baixa, sendo que, se o início foi na infância ou adolescência, a perturbação poderá permanecer o resto da vida. No entanto, quando o início se verifica

na infância ou adolescência, até 40% dos doentes podem observar uma remissão completa da doença.⁷

A maioria dos doentes apresenta tanto obsessões como compulsões. É relevante notar que, nas crianças, as compulsões são mais facilmente notáveis, sendo o padrão de sintomas mais variável do que nos adultos. O conteúdo das obsessões e compulsões apresenta uma relação direta com os diferentes níveis de desenvolvimento das crianças. Dos doentes diagnosticados com perturbação obsessivo-compulsiva, cerca de 10 a 40% são diagnosticados com perturbação de tiques ao longo da sua vida, sendo isto mais frequente quando o diagnóstico de POC é realizado na infância e no sexo masculino.¹² Esse grupo de doentes apresenta diferenças em relação ao tema das obsessões, comorbilidades, história natural da doença e padrão de transmissão familiar⁷ e verifica-se também uma maior incidência de perturbações de abuso de substâncias, de ansiedade e do humor. Nestes casos, a sintomatologia da POC aparece mais frequentemente no pico de gravidade da perturbação de tique, ou seja, entre os 10 e 12 anos, apesar de poder aparecer mais precocemente ou apenas na idade adulta, e possui, como características próprias, uma maior prevalência de compulsões com simetria, verificação, contagens, repetições e organizações^{3,4} e de pensamentos obsessivos de carácter sexual, mórbido e violento³.

A POC relacionada com a perturbação de tiques tem uma maior probabilidade de remissão completa na vida adulta do que quando aparece em isolado e a terapêutica eficaz da perturbação de tiques leva a uma melhoria da sintomatologia obsessivo-compulsiva.⁴ A perturbação obsessivo compulsiva como comorbilidade apresenta um grande impacto na vida social e relacional do doente, chegando a ser mais debilitante do que a própria perturbação de tiques.⁴

Terapêutica da perturbação de tiques

A terapêutica da perturbação de tiques começa pela psicoeducação do doente e dos seus familiares com uma explicação da história natural da doença e do seu prognóstico. De seguida, é necessário avaliar e, caso necessário, tratar as comorbilidades, que frequentemente se encontram presentes. A terapêutica de primeira linha engloba uma abordagem farmacológica e não farmacológica. O objetivo desta é a redução da gravidade dos sintomas e do seu impacto na qualidade de vida diária do doente, uma vez que raramente o quadro clínico cessa por completo.¹³

Em relação à terapêutica não farmacológica, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem como um dos seus componentes o treino de reversão de hábitos, que envolve o desenvolvimento da consciência do tique, o que permite a monitorização do surgimento de sensações premonitórias, e, deste modo, torna possível o treino de comportamentos competidores, que tornem fisicamente impossível a realização do tique. A terapia inclui também treinos de relaxamento e de identificação de factores situacionais, com o desenvolvimento de estratégias que diminuam o impacto destes factores.¹³

A terapêutica farmacológica passa a ser indicada quando é necessária uma intervenção ativa para a resolução da sintomatologia ou quando a terapia cognitivo-comportamental não está disponível ou não é eficaz. É necessário ter em conta que a sintomatologia apresenta um padrão intermitente e que, na maioria dos casos, há uma resolução do quadro na adolescência. Por isso, a terapêutica deverá ser descontinuada e reiniciada conforme a ausência ou presença de sintomas.¹³

Os antipsicóticos são a classe farmacológica utilizada há mais tempo e mais eficaz nesta patologia. No entanto, os benefícios da sua utilização devem ser cuidadosamente balanceados com os potenciais efeitos adversos desta classe. Como alternativa, os agonistas alfa-2 apresentam similar eficácia e um perfil de efeitos adversos menos acentuado, sendo uma possível alternativa à primeira linha de tratamento e apresentando especial interesse nos doentes diagnosticados com perturbação de tique e perturbação de défice de atenção e hiperatividade. Há ainda uma diversidade de possibilidade de fármacos com eficácia comprovada, tal como a toxina botulínica, topiramato, baclofeno, metoclopramida, levetiracetam, n-acetilcisteína, ómega 3, tetrahydrocannabinol, nicotina, ondansetron, entre outros, que podem ser utilizados.¹³

Nos casos de patologia grave e refratária, as opções terapêuticas disponíveis e mais estudadas passam pela neuromodulação invasiva, nomeadamente, a estimulação cerebral profunda (ECT), e não invasiva, mais especificamente, a estimulação magnética transcraniana repetida.¹³

Terapêutica da perturbação obsessivo-compulsiva

A terapêutica da perturbação obsessivo-compulsiva engloba uma vertente farmacológica e uma vertente de terapia comportamental, sendo que a terapêutica mais eficaz é a combinação da terapêutica farmacológica com a TCC, seguido de apenas TCC e, em último lugar, apenas terapêutica farmacológica.¹⁴

Em relação à terapêutica farmacológica, os fármacos de primeira linha são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), sendo a fluvoxamina a mais utilizada. Como segunda linha, utilizam-se os antidepressivos tricíclicos, em especial a clomipramina. Caso estes não sejam eficazes, podem ser considerados com alternativas o lítio, o valproato de sódio e a carbamazepina. A terapia comportamental tem como base a terapia de exposição e prevenção de resposta, que consiste em expor o doente repetitiva e progressivamente ao estímulo subjacente à obsessão e controlar a sua resposta, de modo a evitar que este realize rituais de comportamentos até que se habitue ao estado de ansiedade gerado pelo estímulo.¹⁵ Em conjunto, é realizado a psicoeducação e o treino cognitivo, e pode ser realizada ainda psicoterapia de apoio, de modo a ajudar no funcionamento social do doente. Caso a doença seja refratária, pode recorrer-se à psicocirurgia, por exemplo, cingulotomia ou capsulotomia, à electroconvulsivoterapia ou à estimulação cerebral profunda.¹¹

Objetivo

Em relação à terapêutica de doentes com perturbação de tiques e obsessivo-compulsiva, o objetivo desta revisão foi verificar quais as abordagens terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, com evidência científica nesta área mais recentes, nomeadamente publicadas nos últimos dez anos, uma vez que a presença desta comorbilidade tem um impacto muito significativo na sua qualidade de vida dos doentes e que, até à data, há pouca informação disponível sobre o tema.^{10, 16}

Metodologia

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica em quatro bases de dados, nomeadamente, *CENTRAL*, *Pubmed*, *Clinicaltrials.gov* e *Google Scholar*. Os artigos foram selecionados com base em tópicos de pesquisa, tais como perturbação de tiques e perturbação obsessivo-compulsiva, tendo apenas sido incluídos os artigos publicados nos últimos dez anos. Foram selecionados, com base na sua relevância, os artigos que abordavam a terapêutica destas duas patologias coexistentes. A seleção foi realizada em duas fases, conforme a metodologia standard de revisões sistemáticas, sendo a primeira de seleção com base nos títulos e *abstracts* e a segunda com a leitura do texto completo.

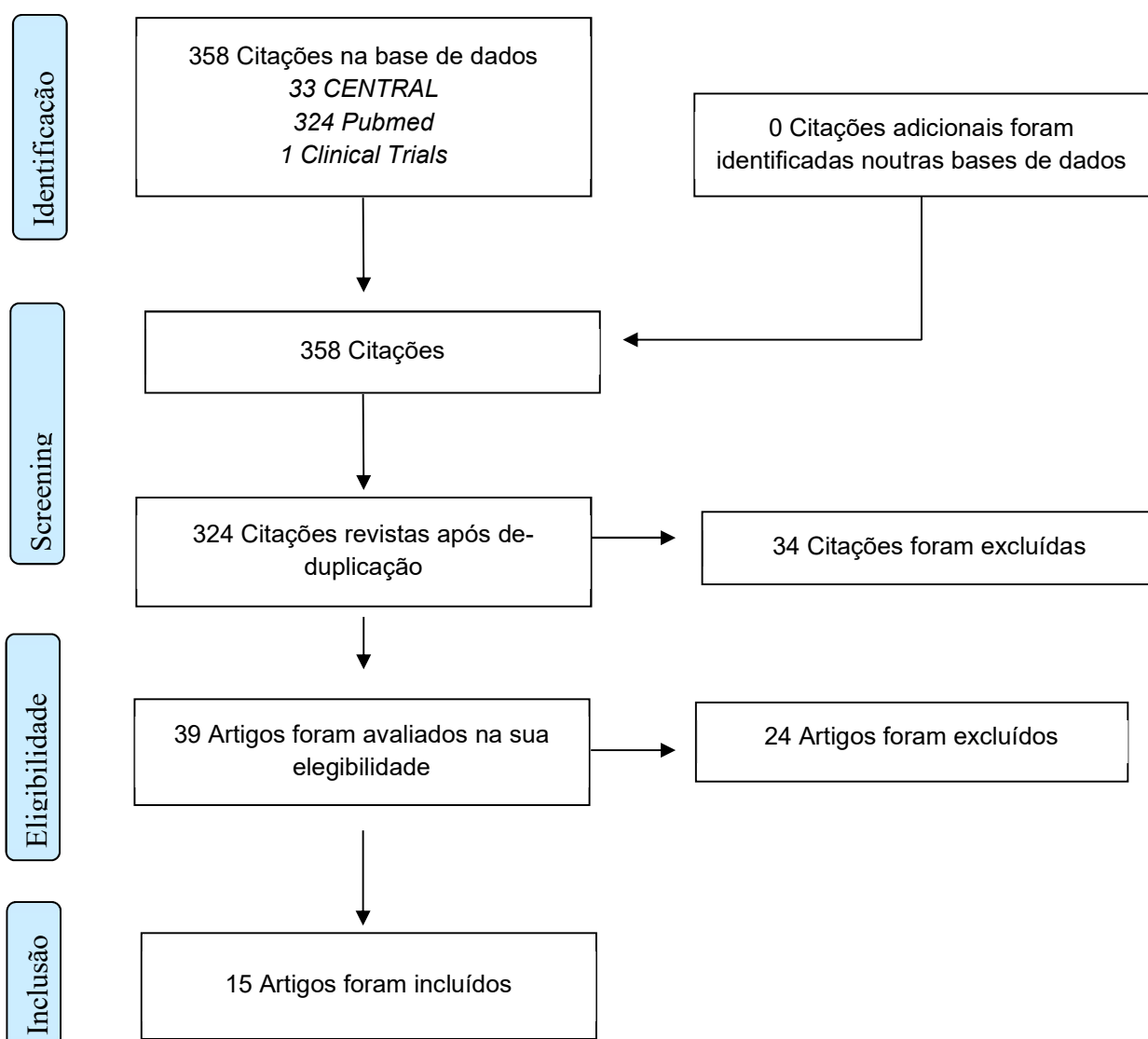


Figura 1 – Fluxograma

Resultados

A estratégia de pesquisa foi corrida em abril de 2019, tendo sido identificados inicialmente 358 citações. Após a de-duplicação, foram revistos 324 artigos. Na segunda fase, foram revistos 39 artigos completos, tendo sido incluídos 15 artigos no final do processo, de acordo com o fluxograma (figura 1).

Dos 15 artigos incluídos na revisão, encontrou-se: 1 ensaio clínico randomizado¹⁷, 1 *open label extension*¹⁸, 1 estudo de coorte retrospectivo¹⁹, 2 estudos prospetivo^{20,21}, 1 *case control*¹⁶, 2 *case reports*, 1 *multiple case report*²², 1 revisão sistemática²³, 4 revisões narrativas^{10,24-26} e 1 opinião de perito²⁷. A identificação dos artigos e os seus resultados principais encontram-se resumidos na tabela 1.

Autor/ano	Tipo de estudo	População	Resultado
Bennett et al. 2015	Caso controlo	29 jovens com POC e PT e 29 jovens com POC apenas	A resposta à terapêutica com TCC em doentes com POC com ou sem PT foi equivalente tanto no grau de melhoria da sintomatologia de POC, como nas taxas de resposta à terapêutica ou remissão da patologia
Burdick et al. 2010	<i>Case report</i>	Doente de 33 anos com PT ligeira e POC grave refratária à terapêutica	Ausência de eficácia da ECP bilateral do ramo anterior da cápsula interna e do núcleo <i>accumbens</i> .
Conelea et al. 2014	Ensaio clínico randomizado	124 jovens entre os 7 e 17 anos com POC e resposta parcial aos ISRS	Doentes com POC e PT beneficiam de monoterapia com ISRS e de TCC isolada ou em conjunto com ISRS de igual modo aos doentes com POC.
Debes et al. 2009	Coorte retrospectivo	314 crianças com ST	A prescrição de terapêutica farmacológica em doentes com ST é mais frequente na presença de comorbilidades, o que supõe que estas tenham um maior impacto na qualidade de vida do doente do que a presença isolada da ST
Debes 2013	Revisão narrativa	Não se aplica	<i>Guidelines</i> europeias para PT recomendam a risperidona como antipsicótico de escolha na presença de POC, em conjunto com ISRS e, em caso de resposta parcial, iniciar TCC
Hojgaard et al. 2016	<i>Open-label extension</i> de ensaio randomizado	269 doentes entre os 7 e 17 anos com POC dos quais 29.9% tinham sintomas de tiques	Doentes com POC e sintomas de tiques diferem daqueles sem sintomas em vários aspetos da apresentação clínica, mas não na resposta à TCC. Ressalta-se a eficácia da TCC na POC com sintomas de tiques.
Lai 2009	<i>Case report</i>	Adolescente de 16 anos com perturbação crónica de tique motor e POC refratária	O aripiprazol é eficaz na terapêutica de PT, nomeadamente ST e PTMP, e na terapêutica adjuvante de POC refratário.
Martino et al. 2013	Revisão narrativa	Não se aplica	Doentes com POC e PT respondem à TCC, porém apresentam menor resposta aos ISRS, necessitando de terapêutica adjuvante com antipsicótico. Há evidência limitada sobre a eficácia e tolerância da ECP em casos refratários.
Masi et al. 2013	Estudo prospetivo	120 doentes entre os 7 e os 18 anos com POC e PT, dos quais 69 são refratários à terapêutica com ISRS	A terapêutica adjuvante com antipsicóticos é eficaz em doentes que não respondem à monoterapia com ISRS. A gravidade da PT é um fator preditivo negativo da resposta à terapêutica.

Neri et al. 2013	Revisão narrativa	Não se aplica	A presença de comorbilidades leva a uma menor taxa resposta à terapêutica com ISRS. A terapêutica mais eficaz é: ISRS e TCC, seguida de apenas TCC e, por último, monoterapia com ISRS. A terapêutica adjuvante com antipsicóticos é eficaz na redução da sintomatologia de doentes com POC e PT.
Pallanti et al. 2014	Opinião de perito	Não se aplica	A presença de comorbilidade é indicação para iniciar terapêutica farmacológica com um ISRS e um antipsicótico, dos quais recomenda-se a utilização de risperidona, haloperidol, aripiprazol ou pimozida.
Servello et al. 2009	<i>Multiple case report</i>	Quatro doentes com ST e POC refratário às terapêuticas conservadoras	A ECP do complexo parafascicular centromediano ventral anterior, do ramo anterior da cápsula interna e do núcleo <i>accumbens</i> é um opção terapêutica eficaz em doentes com ST e POC refratários às terapêuticas conservadoras atuais.
Skarphedinsson et al. 2015	Estudo prospetivo	269 doentes entre os 7 e os 17 anos com POC, dos quais 66 doentes não responderam à TCC	Doentes com POC e PT que não respondem a um primeiro tratamento com TCC podem beneficiar em iniciar terapêutica com sertralina.
Turner et al. 2018	Revisão sistemática	Não se aplica	Doentes com POC e PT apresentam um maior benefício em realizar TCC como primeira abordagem terapêutica. Aqueles que apresentem resposta parcial, devem continuar com a TCC e adicionar um ISRS
Wetterneck et al. 2010	Revisão narrativa	Não se aplica	A ECP é uma abordagem em doentes refratários à terapêutica conservadora com base em alguns <i>case studies</i> de resultados controversos

Tabela 1 – Resultados

Legenda: Perturbação obsessivo-compulsiva (POC), perturbação de tiques (PT), terapia cognitivo-comportamental (TCC), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), síndrome de Tourette (ST), perturbação de tique motor permanente (PTMP) e estimulação cerebral profunda (ECP).

Discussão

Ao abordar o tema da terapêutica de doentes com perturbação de tiques (PT) e perturbação obsessivo-compulsiva (POC), uma das primeiras questões que se coloca é qual a influência que a presença de comorbilidades, nomeadamente a POC, poderá ter na terapêutica farmacológica do síndrome de Tourette (ST).

Com o objetivo de responder a esta questão, *Debes et al.* (2009) realizou um estudo com base numa amostra de 314 crianças com ST. A amostra foi dividida em quatro grupos consoante as comorbilidades presentes: ST apenas; ST e POC; ST e perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA); e ST, PHDA e POC. Verificou-se então uma diferença estatisticamente significativa no número de doentes a realizar terapêutica farmacológica entre cada grupo, sendo que o grupo ao qual mais frequentemente se administrou fármacos foi aos doentes com ST, PHDA e POC (88.2%), seguido do grupo de ST e PHDA (77.6%), ST e POC (57.9%) e, por último, os doentes ST apenas (36.4%).^{19,26}

Assim sendo, é possível inferir que, na presença de comorbilidades, a prescrição de terapêutica farmacológica em doentes com ST é mais frequente, o que suporta a ideia de que a presença de comorbilidade tem um maior impacto na qualidade de vida do doente do que a presença isolada da ST.^{19,26}

Em relação às *guidelines* existentes para abordagem farmacológica de doentes com ST e POC, *Neri et al.* (2013) realizou uma revisão narrativa na qual verificou que *guidelines* canadianas apenas referiam que os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) aparentam ser menos eficazes nesta população do que em doentes apenas com POC e *guidelines* da *American Psychiatric Association* para a terapêutica de adultos com POC, publicadas em 2007, mencionavam que, nos doentes com PT ou perturbação de tique motor persistente (PTMP) que não respondessem à terapêutica com ISRS, poderia ser benéfico adicionar um antipsicótico de primeira ou segunda geração.¹⁰ Por outro lado, segundo *Debes et al.* (2013), as *guidelines* europeias para ST e outras perturbações de tique são mais específicas e recomendam a risperidona como antipsicótico de escolha na presença de POC, administrado em conjunto com um ISRS e, apenas em caso de resposta parcial a esta abordagem, iniciar terapêutica cognitivo-comportamental.²⁶

De facto, estas *guidelines* têm por base a evidência produzida por vários estudos publicados até à data que abordam o tema da monoterapia com ISRS em doentes com

POC e PT e que concluíram que, nesta população, apesar de haver eficácia na utilização de ISRS, esta encontra-se reduzida.

Sobre esta temática, *McDougle et al.* (1994) realizou um estudo retrospectivo numa amostra de 33 doentes diagnosticados com POC e PT e 33 doentes diagnosticados apenas com POC. Ambos os grupos foram submetidos a um curso de oito semanas de terapêutica com fluvoxamina. A terapêutica demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da sintomatologia nos dois grupos, sendo que esta melhoria foi significativamente superior no grupo sem comorbilidade. Além disso, no grupo de POC e PT, apenas 21% dos doentes responderam à terapêutica, em comparação com 52% dos doentes com POC que apresentaram resposta à terapêutica.¹⁰ Outro estudo semelhante foi realizado por *Geller et al.* (2003) numa população pediátrica com POC e comorbilidades, nomeadamente, PHDA, PT e perturbação de oposição e desafio. Demonstrou-se que a presença destas comorbilidades está associada a uma menor resposta à terapêutica com ISRS do que em doentes sem comorbilidades.¹⁰

Por último e mais recentemente, *March et al.* (2007) publicou um artigo que teve como ponto de partida o *Pediatric OCD Treatment Study* (POTS), publicado em 2004, que englobou 112 doentes entre os 7 e 17 anos de idade inclusive, e demonstrou que, numa população com POC e PT, a terapêutica mais eficaz é a combinação de ISRS e TCC, seguida de TCC apenas, depois ISRS isolada e por último placebo. *March et al.* (2007) utilizou os dados desse estudo para concluir que, na presença de PT, a sertralina não era diferente do placebo. De facto, verificou-se que a presença de PT reduz a eficácia da sertralina na redução da sintomatologia de POC.¹⁰

No entanto, uma das problemáticas deste tema prende-se com a presença de estudos com resultados divergentes. *Conelea et al.* (2014) avaliou a resposta à terapêutica com ISRS e TCC em doentes com PT e POC com resposta parcial aos ISRS e obteve resultados controversos.¹²

O estudo teve por base uma amostra de 124 doentes entre os 7 e 17 anos de idade inclusive com diagnóstico primário de POC e que responderam parcialmente a um primeiro curso de terapêutica com ISRS utilizada durante o ensaio clínico randomizado POTS II. Para este estudo, os doentes foram distribuídos aleatoriamente por três grupos: apenas terapêutica farmacológica (n=42), terapêutica farmacológica e TCC (n=42) e terapêutica farmacológica e instruções de TCC (n=40). O estatuto de PT foi definido de um modo

mais abrangente, nomeadamente como a presença de tiques motores ou vocais segundo a *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) ao longo da vida.¹²

A história de tiques foi identificada em 66 doentes (53.2%), sendo que 27 doentes (40.9%) possuíam apenas tiques motores, 5 doentes (7.6%) apenas tiques vocais e 34 doentes (51.3%) possuíam ambos. Na altura na qual estudo foi conduzido, apenas 60 doentes apresentavam sintomatologia de tiques, com uma gravidade clínica ligeira. Os três grupos do estudo não possuíam diferenças na prevalência de PT. 12

O estudo verificou que a presença de tiques definida de um modo mais alargado não foi associada a uma diferença significativa na gravidade da sintomatologia obsessivo-compulsiva segundo a *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (CY-BOCS). Por outro lado, os três grupos apresentaram igual probabilidade de serem classificados como “*much improved*” segundo a *Clinical Global Impression – Improvement Scale* (CGI-I) após a terapêutica. Ou seja, nesta amostra, os doentes com POC e PT não apresentaram diferença em relação aos doentes sem PT em termos de gravidade da sintomatologia e de resposta à terapêutica.¹²

Este estudo contrasta com a evidência científica prévia de que doentes com POC e PT não beneficiariam de monoterapia com ISRS de igual modo aos doentes com POC. No entanto, é importante considerar diversos factores que possam justificar esta divergência. Deste modo, é preciso ter em conta que a amostra tinha por base doentes que obtiveram uma resposta parcial a um primeiro curso de terapêutica com ISRS e que a definição de PT foi mais extensa e a gravidade clínica da sintomatologia era apenas ligeira. Por outro lado, e em congruência com estudos prévios, ambos os grupos beneficiam de TCC isolada ou em conjunto com ISRS.¹²

Para contornar a redução da eficácia dos ISRS nesta população, procurou-se abordagens terapêuticas alternativas e complementares, sendo que a mais estudada e utilizada é a terapêutica adjuvante com antipsicóticos. Segundo *Neri et al.* (2013), o primeiro estudo a analisar estratégias adjuvantes com antipsicóticos em doentes com POC e PT foi *McDougle et al.* (1994). Numa primeira fase do estudo, administrou-se fluvoxamina durante oito semanas a uma amostra de 62 doentes. Aqueles que não responderam à terapêutica (n=34) foram randomizados em dois grupos, aos quais se adicionou haloperidol ou placebo durante quatro semanas. Este estudo demonstrou que a terapêutica adjuvante com haloperidol foi significativamente eficaz na redução de gravidade da

sintomatologia dos doentes com POC e PT, enquanto que foi menos eficaz nos doentes com POC isolada.¹⁰

Desde então, vários estudos comprovaram a eficácia da terapia adjuvante de doentes refratários aos ISRS com diversos antipsicóticos,²⁵ e de acordo com *guidelines* realizadas por peritos sobre a terapêutica farmacológica de POC e comorbilidades, a presença de comorbilidade com PT pode representar uma indicação para iniciar terapêutica farmacológica com um ISRS e um antipsicótico. Recomenda-se a utilização de risperidona, haloperidol, aripiprazol ou pimozida, tendo em conta que, segundo estudos, os antipsicóticos com maior afinidade com os recetores D2 e D3 de dopamina parecem ser mais eficazes nesta população específica.²⁷

Neste âmbito, *Masi et al.* (2013) realizou um estudo prospetivo cujo objetivo foi comparar a eficácia da terapêutica adjuvante com risperidona ou aripiprazol em doentes com POC e PT que não responderam à monoterapia com ISRS, tal como explorar possíveis preditores de pior resposta à terapêutica.²⁰

O estudo teve como base uma amostra de 120 doentes com PT, na qual incluiu-se doentes com PTMP e ST, e POC com idade compreendida entre os 6 e os 18 anos. Após um curso de terapêutica de doze semanas com um ISRS, os 69 doentes (58.5%) que não apresentaram critérios de resposta foram então divididos em dois grupos de características semelhantes e receberam aleatoriamente terapêutica adjuvante durante mais doze semanas com risperidona ou aripiprazol.²⁰

Por um lado, a gravidade da sintomatologia tanto de POC como de PT apresentou melhoria clinicamente significativa durante o tratamento. Por outro lado, ao comparar os dois grupos, ambos os fármacos foram igualmente eficazes na melhoria da sintomatologia e na taxa de resposta, podendo considerar-se as duas estratégias terapêuticas similares.²⁰

De acordo com os medidores de resposta clínica, 39 doentes (56.5%) melhoraram os sintomas de POC, 47 doentes (68.1%) melhoraram os sintomas de tique, 35 doentes (50.7%) melhoraram ambos e 18 doentes (26.1%) não responderam à terapêutica. Os doentes que responderam à terapêutica possuíam uma menor gravidade clínica e incapacidade funcional do que aqueles que não responderam à terapêutica, o que possibilita extrapolar que a gravidade da sintomatologia da PT possa ser um fator preditivo negativo de resposta à terapêutica.²⁰

Em relação ao fenótipo de POC, doentes com sintomatologia de ordem e simetria apresentaram uma melhor resposta ao aripiprazol. No entanto, essa diferença não foi

cl clinicamente significativa. Nem o fenótipo clínico da POC nem a presença de comorbilidade afetaram a eficácia da terapêutica adjuvante com antipsicóticos.²⁰

Os fármacos foram, no geral, bem tolerados, sendo que a risperidona foi associada a um maior risco de ganho ponderal, e não houve outros efeitos graves nem nenhum doente descontinuou a medicação.²⁰

Um caso clínico sobre a abordagem terapêutica a doentes refratários à terapêutica adjuvante com antipsicóticos foi publicado por *Lai et al.* (2009) e retrata um doente de 16 anos, sexo masculino, diagnosticado com PTMP e POC refratário à terapêutica com ISRS e antipsicótico de segunda geração.²⁸

Após 6 meses de terapêutica com risperidona e paroxetina, o doente apresentou 70-80% de decréscimo dos tiques motores, mas sem alteração a nível da gravidade da sintomatologia obsessivo-compulsiva, que causava um impacto considerável na qualidade de vida do doente. A terapêutica foi então alterada para 10 mg/dia de aripiprazol. Não houve efeitos secundários intoleráveis, apenas ligeira tontura, nem sintomatologia de desabituação da paroxetina. Após um mês de terapêutica, o doente já apresentava melhoria da sintomatologia obsessivo-compulsiva. A dose foi aumentada para 20 mg/dia, com progressão da melhoria da sintomatologia nos 6 meses seguintes.²⁸

A lógica desta abordagem terapêutica teve como fundamento a evidência de que a desregulação de dopamina a nível do sistema nervoso central está na base da fisiopatologia de PT e da POC. Apesar do antipsicóticos de segunda geração, como a risperidona, a quetiapina e a olanzapina, serem eficazes como terapêutica adjuvante na PT e POC, estão associados a um aumento do risco de síndrome metabólica.²⁸

O aripiprazol, por outro lado, pertence a uma nova geração de antipsicóticos que atua como um agonista parcial dos recetores D2 de dopamina e dos recetores 5-HT1a e antagonista dos recetores 5-HT2a e 5-HT2c, o que permite não apenas o controlo da sintomatologia de tiques e obsessivo-compulsiva, mas também redução de sintomas de ansiedade. Segundo estudos, o aripiprazol é eficaz na terapêutica de PT, nomeadamente ST e PTMP, e na terapêutica adjuvante de POC refratário. É ainda preferível em crianças e adolescentes por apresentar menos efeitos secundários extrapiramidais e um menor risco de síndrome metabólica.²⁸

Além da abordagem farmacológica, a terapia cognitivo-comportamental assume de igual modo um papel de relevo na terapêutica destes doentes. Assim sendo, uma das questões

que se coloca é a eficácia da TCC em doentes que apresentem um diagnóstico tanto de POC como de PT.

Neste sentido, *Bennett et al.* (2015) realizou um estudo que teve por base dois grupos, cada um com 29 doentes: um grupo apresentava os diagnósticos de POC e PT e outro grupo apenas POC. Ambos os grupos possuíam características semelhantes em termos de idade, género e gravidade da sintomatologia. Em relação a terapêuticas concomitantes, 8 doentes do grupo de POC e PT e 5 doentes do grupo POC estavam a realizar ISRS.²⁹

Todos os participantes foram submetidos a uma média de catorze sessões de TCC com terapia de exposição e prevenção de resposta ao longo de cerca de dezassete semanas, sendo que cada sessão durou aproximadamente uma hora. A eficácia da terapêutica foi avaliada através da escala CY-BOCS aplicada previa e posteriormente à terapêutica e tal como aos três e seis meses de seguimento.²⁹

Após análises estatísticas, verificou-se que 81% do grupo POC e PT e 82% do grupo de POC apresentaram resposta à terapêutica e que 62% do grupo POC e PT e 64% do grupo POC mantiveram resposta clínica ao longo do seguimento. Não houve diferença significativa entre os dois grupos.²⁹

Outro estudo pertinente com o mesmo objetivo foi realizado por *Hojgaard et al.* (2016). Este estudo teve por base a amostra que participou no *Nordic Long-term Treatment Study* (NordLOTS), constituída por 269 doentes entre os 7 e os 17 anos de idade com diagnóstico primário de POC segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Como critério de inclusão, os doentes não poderiam ter realizado nenhum tipo de terapêutica, quer farmacológica quer terapia cognitivo-comportamental, nos últimos seis meses antes do início do estudo. Numa primeira fase do estudo NordLOTS, os doentes foram submetidos a catorze sessões de TCC.¹⁸

Hojgaard et al. (2016) utilizou os dados obtidos nesta primeira fase do estudo e, com base na escala *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (K-SADS-PL), verificou que 29.9% dos participantes apresentavam um ou mais sintomas de tiques. O grupo de doentes com POC e sintomas de tiques apresentou uma maior percentagem de doentes do sexo masculino, um início mais precoce da sintomatologia de POC e diferenças na apresentação clínica, nomeadamente, uma maior incapacidade funcional devido aos sintomas de POC. Em relação às comorbilidades, apresentou mais frequentemente perturbações do espectro do autismo, perturbação de ansiedade social e

PHDA. No entanto, não houve diferença em termos da gravidade da POC ou da resposta à TCC.¹⁸

Assim sendo, de acordo com estes dois estudos, apesar dos doentes com POC com ou sem PT diferirem em termos fenomenológicos, neurobiológicos e genéticos, pode concluir-se que a resposta à terapêutica com TCC foi equivalente nos dois grupos, ou seja, a presença de comorbilidade não teve impacto na redução da sintomatologia obsessivo-compulsiva, nem nas taxas de resposta à terapêutica ou remissão da patologia.^{18,29} Além de manter a sua eficácia, a TCC apresenta, em relação à terapêutica farmacológica, a vantagem de possuir menos efeitos secundários e benefícios mais duradouros a longo prazo.²⁵

Tendo por base uma outra perspetiva de abordar o tema, *Skarphedinsson et al.* (2015) realizou um estudo prospetivo com o objetivo de averiguar, numa população de doentes com POC e PT que não obteve resposta a um primeiro curso de TCC, se a terapêutica subsequente mais eficaz seria um ISRS, nomeadamente a sertralina, ou a manutenção da TCC.²¹

Para tal, numa primeira fase do estudo, foram incluídos 269 doentes entre os 7 e os 17 anos com o diagnóstico de POC segundo o DSM-IV. A resposta clínica foi definida como base na escala CY-BOCS, mais precisamente, como um valor inferior ou igual a quinze após catorze sessões semanais de terapia cognitivo comportamental. Com base neste critério, 66 doentes (27.4%) foram classificados como sem resposta à terapêutica.

Deste grupo, numa segunda fase, 50 doentes foram selecionados e randomizados em dois grupos: 28 doentes continuaram com a TCC e 22 doentes iniciaram terapêutica com um ISRS, a sertralina. Destes 50 doentes, 12 (24%) possuíam PT, o que inclui 10 doentes com ST, distribuídos igualmente pelos dois grupos, e 2 doentes com PTMP, permanecendo ambos no grupo de TCC.²¹

Na segunda fase do estudo, o grupo a realizar sertralina fez seis consultas durante 16 semanas de tratamento. A dose inicial foi de 25 mg/dia, tendo sido aumentada gradualmente até 100 mg/dia às quatro semanas de tratamento. Caso não houvesse resposta, a dose foi aumentada até aos 200 mg/dia às oito semanas. A resposta ao tratamento e efeitos adversos foram monitorizados em cada consulta. Por outro lado, o grupo a realizar terapia cognitivo comportamental fez dez sessões de 90 minutos ao longo de dezasseis semanas. Para avaliar o efeito das terapêuticas, mais precisamente avaliar a sintomatologia e sua gravidade, utilizou-se as escalas K-SADS-PL e CY-BOCS.²¹

Concluiu-se que a terapêutica com sertralina é significativamente superior à manutenção da TCC em doentes com POC e PT que não respondem a um primeiro curso de TCC, enquanto que doentes sem PT não apresentaram diferenças significativas entre as diferentes abordagens terapêuticas. Este achado contrasta com estudos anteriores e sugere que os doentes com POC e PT que não respondem à TCC podem beneficiar em iniciar terapêutica com sertralina.²¹

Uma possível explicação seria que a PT associada à POC tem por base uma desregulação das vias dopaminérgicas do corpo estriado ventral que não se verifica nos doentes sem PT associada. Assim sendo, a atividade dopaminérgica da sertralina pode facilitar a melhoria da sintomatologia em doentes que já fizeram TCC previamente.²¹

Segundo uma revisão sistemática realizada por *Tuner et al.* (2017), há poucos fatores preditivos do eficácia terapêutica em manter a TCC ou adicionar um ISRS em doentes que não respondem a uma terapêutica inicial com TCC. No entanto, evidência atual sugere que a melhor abordagem será adicionar um ISRS enquanto se mantém a TCC.³⁰

Para os doentes que não apresentam uma resposta satisfatória às terapêuticas farmacológicas e psicoterapias disponíveis, é ainda possível recorrer a abordagens alternativas e relativamente recentes, porém que apresentam resultados promissores.

Neste âmbito, na área da cirurgia esterotáxica, a estimulação cerebral profunda (ECP) é uma técnica invasiva na qual pequenos elétrodos são introduzidos em zonas cerebrais específicas com o objetivo de interromper padrões de atividade neuronal disfuncionais que pressupõe-se estar na base da sintomatologia.²⁴ No entanto, é importante ter em consideração que, apesar da evidência científica sobre a eficácia e segurança da ECP ter aumentado muito nos últimos anos, esta abordagem continua a ser experimental e a maior parte da informação atual disponível tem como base *case studies*, que apresentam resultados promissores, porém controversos.²⁴

De facto, não há consenso sobre quais os critérios de seleção a aplicar aos doentes, apesar de ser uma abordagem reservada maioritariamente a doentes com PT que persiste na vida adulta, nos quais a sintomatologia é incapacitante, e que não respondem a outras terapêuticas conservadores e experimentais disponíveis. Além disso, ainda não se definiu um alvo anatómico ideal, apesar da evidência atual já sugerir algumas regiões, como o tálamo e o *globus pallidus*. Além disso, é importante considerar os possíveis efeitos adversos relacionados não só com a colocação dos elétrodos em si, tais como hemorragia

e infecção, mas também efeitos inerentes à própria terapêutica, como sedação, fadiga, apatia, disfunção sexual e perturbações da visão.²⁵

Servello et al. (2009) publicou um *multiple case report* de quatro doentes com ST e POC refratário à terapêutica e que recorreram à ECP de áreas cerebrais específicas para cada patologia, nomeadamente ao complexo parafascicular centromediano ventral anterior para o ST e ao ramo anterior da cápsula interna e núcleo *accumbens* para a POC.²²

No primeiro caso, um doente do sexo masculino de 25 anos, destro, cuja sintomatologia de ST e POC iniciou-se antes dos 10 anos de idade, foi submetido à ECP bilateral do complexo parafascicular centromediano ventral anterior em novembro de 2004, que resultou em melhoria clínica da sintomatologia de tiques. No entanto, por manutenção de sintomatologia de POC grave e incapacitante, recorreu, em setembro de 2007, à ECP do ramo anterior da cápsula interna e do núcleo *accumbens*, que resultou em melhoria clínica da sintomatologia de POC com relevância clínica ligeira.²²

O segundo caso foi numa doente do sexo feminino de 31 anos, destra, com diagnóstico de POC, PHDA e PTMP com início da sintomatologia aos 6 anos de idade. A doente foi submetida à ECP bilateral do complexo parafascicular centromediano ventral anterior em maio de 2006. Apesar da melhoria da sintomatologia de tiques e da qualidade de vida, os sintomas de POC continuavam incompatíveis com reintegração social. Em junho de 2007, recorreu à estimulação do ramo anterior da cápsula interna e do núcleo *accumbens*, que resultou numa ligeira melhoria da sintomatologia de tique e de POC.²²

No terceiro caso, um doente do sexo masculino de 37 anos, destro, diagnosticado com ST e POC antes dos 10 anos, foi submetido, em simultâneo, à ECP bilateral do complexo parafascicular centromediano ventral anterior, do ramo anterior da cápsula interna e do núcleo *accumbens*. A terapêutica resultou em melhoria clínica da sintomatologia de ambas as patologias, que se manteve durante um ano de seguimento e que permitiu a reintegração social do doente.²²

O último caso foi um doente do sexo masculino de 47 anos, destro, diagnosticado com POC, ST e PHDA aos 18 anos, que foi submetido à estimulação do ramo anterior da cápsula interna e do núcleo *accumbens*. Verificou-se melhoria clínica significativa da sintomatologia de POC e, apesar da sintomatologia de tiques continuar a ser grave, houve uma tendência para a diminuição da gravidade, que permitiu ao doente reintegrar-se na sociedade.²²

Com base nestes casos, é possível estipular que o complexo parafascicular centromediano ventral anterior, o ramo anterior da cápsula interna e o núcleo *accumbens* aparentam ser possíveis alvos terapêuticos nesta população de doentes.²²

Por último, *Burdick et al.* (2010) publicou um caso de um doente do sexo masculino, 33 anos, diagnosticado com ST ligeiro e POC grave, desde os 9 anos, e refratário à terapêutica. O doente foi submetido à ECP bilateral do ramo anterior da cápsula interna e do núcleo *accumbens* com o objetivo de melhorar a sintomatologia da POC. De acordo com as escalas CGI, YBOCS e YGTSS, o doente não apresentou melhoria significativa do seu quadro clínico num total de 30 meses de seguimento.³¹

Este caso permite ilustrar que, apesar da ECP apresentar-se como uma terapêutica de última linha promissora em casos graves e refratários, há ainda pouca evidência científica disponível e, portanto, conclui-se que é necessário a realização de mais ensaios clínicos controlados de modo a, por um lado, definir quais as melhores estruturas cerebrais a serem estimuladas de acordo com a sintomatologia de base e, por outro lado, determinar não apenas a sua eficácia e segurança, mas também possíveis efeitos adversos e fatores preditores de resposta à terapêutica.²⁴

Em resumo, a abordagem terapêutica de doentes com PT e POC é um tema sobre o qual há poucos estudos que cumpram os critérios de qualidade, sendo que a maioria realiza uma comparação da resposta clínica a diferentes terapêuticas entre grupos de doentes com perturbação obsessivo-compulsiva que apresentam perturbação de tiques como comorbilidade. Uma das limitações prende-se com o número reduzido de doentes com perturbação de tiques nas amostras, o que muitas vezes impossibilita a aquisição de dados estatisticamente significativos. Além disso, os critérios utilizados entre os diferentes estudos para estabelecer o diagnóstico de comorbilidade com perturbação de tiques é variável e as amostras são heterogêneas, incluindo diferentes graus de gravidade da sintomatologia, doentes com outras comorbilidades e a realizar em simultâneo diversas terapêuticas, entre outros fatores. Por outro lado, os estudos existentes apresentam muitas vezes resultados controversos e as *guidelines* existentes sobre o tema fornecem pouca informação, o que torna difícil a realização de uma abordagem terapêutica sistematizada e baseada na evidência.

Conclusão

A presença de comorbilidade nos doentes com PT, nomeadamente de POC, traz consigo algumas implicações, não só por estar associada a um maior impacto na qualidade de vida do doente e, conseqüentemente, a uma maior prescrição de terapêutica farmacológica nesta população, mas também por levar à necessidade de adaptação da abordagem terapêutica.¹⁹

Em relação à vertente farmacológica da terapêutica, a evidência científica atual sugere que doentes com POC e PT apresentam uma menor resposta à terapêutica com ISRS e uma menor eficácia na redução da sintomatologia do que em doentes com POC apenas. Nesta população, a abordagem terapêutica que apresenta maior eficácia é a terapêutica combinada com ISRS e TCC, seguida de apenas TCC e, por último, monoterapia com ISRS.^{10,26}

Para contornar esta situação, pode utilizar-se terapêutica adjuvante com antipsicóticos.¹⁰ A evidência científica atual sugere que o haloperidol, a pimozida, a risperidona e o aripiprazol são fármacos eficazes.^{20,27} No entanto, o aripiprazol possui a vantagem de apresentar menos efeitos secundários extrapiramidais e um menor risco de síndrome metabólico em doentes jovens.²⁸

A TCC é outra vertente da abordagem terapêutica desta população de doentes e que possui a vantagem de não apresentar efeitos secundários.²⁵ Até ao momento, verificou-se que a presença de PT não parece afetar a eficácia da TCC em doentes com POC tanto no grau de melhoria da sintomatologia de POC, como nas taxas de resposta à terapêutica ou remissão da patologia.^{18,29}

No entanto, em relação aos doentes que não respondem a um primeiro curso de TCC, há poucos fatores preditivos da eficácia terapêutica em manter a TCC ou adicionar um ISRS. Porém, a evidência científica atual sugere que a terapêutica com um ISRS, nomeadamente a sertralina, é significativamente superior à continuação de TCC.^{21,30}

Para os doentes refratários às terapêuticas farmacológicas e psicoterapias disponíveis, e como última linha, encontra-se a ECP, uma abordagem invasiva e experimental, que tem apresentado resultados promissores em relação à sua eficácia e segurança, maioritariamente com base em *case studies* que utilizam como alvos terapêuticos o complexo parafascicular centromediano ventral anterior, do ramo anterior da cápsula interna e do núcleo *accumbens*.²² É, portanto, essencial a realização de ensaios clínicos que definam com maior precisão quais as estruturas cerebrais a estimular, os factores

preditivos de resposta, possíveis efeitos adversos, a eficácia a longo prazo, entre outros. Esta abordagem está reservada como última linha terapêutica, para doentes com mais de 25 anos e com sintomatologia de PT gravemente incapacitante.^{24,32}

Em conclusão, uma das problemáticas deste tema prende-se com a existência de poucos estudos rigorosos e de qualidade nesta área e com a realidade de que, entre os estudos disponíveis, há resultados contraditórios. De facto, é necessário um maior rigor quer na escolha da amostra, nomeadamente na utilização de critérios de diagnóstico bem estabelecidos e consensuais, na classificação da gravidade da sintomatologia dos doentes, na descrição de terapêuticas previamente realizadas e de terapêuticas mantidas durante o estudo, quer nos critérios de exclusão de doentes, por exemplo, com base em resposta a terapêuticas prévias e presença de outras comorbilidades que possam interferir com o mesmo. É, de igual modo, necessário a realização de ensaios clínicos randomizados, de modo a poder assegurar, com uma maior certeza e segurança, a eficácia de cada abordagem terapêutica disponível e as suas indicações.

Bibliografia

1. Lawden M. Gilles de la Tourette syndrome: A review. *J R Soc Med.* 1986;79(5):282-288. doi:10.1177/014107688607900508
2. Tourette GG de la. *Tourette G. Étude Sur Une Affection Nerveuse Caractérisée Par de l'incoordination Motrice Accompagnée d'écolalie et de Coprolalie.* Paris : Aux bureaux du Progrès médical : V.-A. Delahaye et Lecrosnier; 1885.
3. Stern JS. Tourette's syndrome and its borderland. *Pract Neurol.* 2018;18(4):262-270. doi:10.1136/practneurol-2017-001755
4. Groth C. Tourette syndrome in a longitudinal perspective. *Dan Med J.* 2018;65(4):1-25.
5. Rickards H, Woolf I, Cavanna AE. "Trousseau's disease:" A description of the gilles de la tourette syndrome 12 years before 1885. *Mov Disord.* 2010;25(14):2285-2289. doi:10.1002/mds.23202
6. Robertson MM. A personal 35 year perspective on Gilles de la Tourette syndrome: Prevalence, phenomenology, comorbidities, and coexistent psychopathologies. *The Lancet Psychiatry.* 2015;2(1):68-87. doi:10.1016/S2215-0366(14)00132-1
7. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. In: *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis.* Vol 11. ; 2014. doi:10.5007/1807-1384.2014v11n2p96
8. Pringsheim T. Tic Severity and Treatment in Children: The Effect of Comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Obsessive Compulsive Behaviors. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2017;48(6):960-966. doi:10.1007/s10578-017-0718-z
9. Eapen V, Snedden C, Črnčec R, Pick A, Sachdev P. Tourette syndrome, co-morbidities and quality of life. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016;50(1):82-93. doi:10.1177/0004867415594429
10. Neri V, Cardona F. Clinical pharmacology of comorbid obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol.* 2013;112:391-414. doi:10.1016/B978-0-12-411546-0.00013-5
11. Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. Manual de Psiquiatria Clínica. In: Lisboa: Lidel; 2014.
12. Conelea CA, Walther MR, Freeman JB, et al. Tic-Related Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): Phenomenology and Treatment Outcome in the Pediatric OCD Treatment Study II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(12):1308-1316. doi:10.1016/j.jaac.2014.09.014
13. Martino D, Pringsheim TM. Expert Review of Neurotherapeutics Tourette syndrome and other chronic tic disorders : an update on clinical management. *Expert Rev Neurother.* 2018;00(00):1-13. doi:10.1080/14737175.2018.1413938
14. Team P. Cognitive-Behavior Therapy, Sertraline, and Their Combination for Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. 2004;292(16):1969-1976.
15. Lewin AB, Wu MS, McGuire JF, Storch EA. Cognitive behavior therapy for obsessive-compulsive and related disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2014;37(3):415-445. doi:10.1016/j.psc.2014.05.002
16. Bennett S, Stark D, Shafran R, Heyman I, Krebs G. Evaluation of cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder in the context of tic disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2015. doi:10.1016/j.jbtep.2015.03.004
17. Conelea CA, Walther MR, Freeman JB, et al. Tic-related obsessive-compulsive disorder (OCD): phenomenology and treatment outcome in the Pediatric OCD Treatment Study II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(12):1308-1316. doi:10.1016/j.jaac.2014.09.014

18. Højgaard DRMA, Skarphedinsson G, Becker J. Pediatric obsessive – compulsive disorder with tic symptoms : clinical presentation and treatment outcome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016. doi:10.1007/s00787-016-0936-0
19. Debes NMMM, Hjalgrim H, Skov L. The presence of comorbidity in Tourette syndrome increases the need for pharmacological treatment. *J Child Neurol*. 2009;24(12):1504-1512. doi:10.1177/0883073808331363
20. Masi G, Pfanner C, Brovedani P. Antipsychotic augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in resistant tic-related obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a naturalistic comparative study. *J Psychiatr Res*. 2013;47(8):1007-1012. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.04.003
21. Skarphedinsson G, Compton S, Thomsen PH, et al. Tics Moderate Sertraline, but Not Cognitive-Behavior Therapy Response in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder Patients Who Do Not Respond to Cognitive-Behavior Therapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(5):432-439. doi:10.1089/cap.2014.0167
22. Servello D, Sassi M, Brambilla A, et al. De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report. *J Neurol*. 2009;256(9):1533-1539. doi:10.1007/s00415-009-5159-6
23. Turner C, O’Gorman B, Nair A, O’Kearney R. Moderators and predictors of response to cognitive behaviour therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018;261:50-60. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.034
24. Wetterneck CT, Teng EJ, Stanley MA. Current issues in the treatment of OC-spectrum conditions. *Bull Menninger Clin*. 2010;74(2):141-166. doi:10.1521/bumc.2010.74.2.141
25. Martino D, Mink JW. Tic disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(5 Movement Disorders):1287-1311. doi:10.1212/01.CON.0000436157.31662.af
26. Debes NMMM. Co-morbid disorders in Tourette syndrome. 2013;27:7-14. doi:10.3233/BEN-120275
27. Pallanti S, Grassi G. Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder comorbidity. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(17):2543-2552. doi:10.1517/14656566.2014.964208
28. Lai C-H. Aripiprazole treatment in an adolescent patient with chronic motor tic disorder and treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(9):1291-1293. doi:10.1017/S1461145709990393
29. Bennett S, Stark D, Shafran R, Heyman I, Krebs G. Evaluation of cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder in the context of tic disorders. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2015;49(Pt B):223-229. doi:10.1016/j.jbtep.2015.03.004
30. Turner C, Gorman BO, Nair A, Kearney RO. Moderators and predictors of response to cognitive behaviour therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2017. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.034
31. Burdick A, Foote KD, Goodman W, et al. Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*. 2010;16(4):321-330. doi:10.1080/13554790903560422
32. Martino D, Madhusudan N, Zis P, Cavanna AE. An introduction to the clinical phenomenology of Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*. 2013;112:1-33. doi:10.1016/B978-0-12-411546-0.00001-9