



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA**

**LADY JANE DA SILVA MACEDO
MARIA JAYANNE DOS SANTOS BENÍCIO**

**TRATAMENTOS PARA A SÍNDROME DE TOURETTE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PARNAIBA-PI

2021

LADY JANE DA SILVA MACEDO
MARIA JAYANNE DOS SANTOS BENÍCIO

**TRATAMENTOS PARA A SÍNDROME DE TOURETTE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado à Faculdade de ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) – Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Área de concentração: Neuropsiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Joilson Ramos de Jesus

PARNAIBA-PI

2021

LADY JANE DA SILVA MACEDO
MARIA JAYANNE DOS SANTOS BENÍCIO

TRATAMENTOS PARA A SÍNDROME DE TOURETTE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

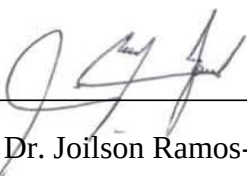
Trabalho de conclusão de Curso apresentado à Faculdade de ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) – Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Área de concentração: Neuropsiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Joilson Ramos de Jesus

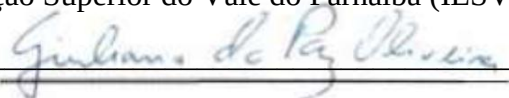
Aprovado em 12 de junho de 2021

BANCA EXAMINADORA



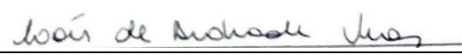
Prof. Dr. Joilson Ramos-Jesus

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)



Prof. Dr. Giuliano da Paz Oliveira

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)



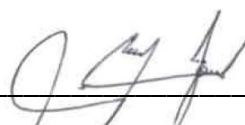
Prof(a). Laís de Andrade Veras

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

ATA DE DEFESA DE TCC (TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO) DA FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS, HUMANAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ – INNTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARANAÍBA REFERENTE AS ACADÊMICAS: Lady Jane da Silva Macedo e Maria Jayanne dos Santos Benicio No dia 12/06/2021, às 10:00 horas, reuniu-se, via videoconferência, a Comissão Examinadora do TCC, composta pelos avaliadores convidados: Laís de Andrade Veras, Giuliano da Paz Oliveira, juntamente com Joilson Ramos de Jesus (orientador do trabalho), para julgar em exame final, o trabalho intitulado: Tratamentos para a Síndrome de Tourette em crianças e adultos jovens: uma revisão sistemática, como um dos requisitos para a obtenção do grau de Medicina. Abrindo a sessão, o presidente da Comissão (orientador do trabalho) Prof. Joilson Ramos de Jesus, após informar sobre a composição da banca e o teor das normas regimentais para o trabalho final (vídeo de apresentação do aluno, tempo de arguição), convidou os examinadores para arguição, com a respectiva defesa das candidatas. Logo após a comissão se reuniu, sem a presença das candidatas, para julgamento e expedição do resultado final. Pelas indicações da comissão as candidatas foram consideradas **aprovadas** por seu trabalho de conclusão de curso tendo recebido a nota **98,3**. O resultado final foi comunicado as candidatas pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar o Presidente da Comissão encerrou a reunião e lavrou a presente Ata que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

ASSINATURAS:

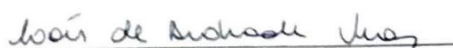
Professor (a) orientador (a): _____



Professora (a) examinador (a): _____

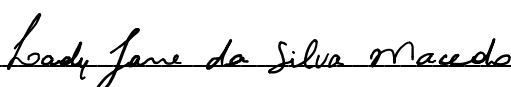


Professora (a) examinador (a): _____

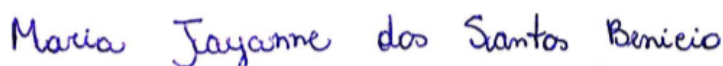


ASSINATURAS:

Acadêmico (a): _____



Acadêmico (a): _____



Agradecimentos

À nossa família, essencial em todo o processo, desde quando a vontade de estudar medicina era ainda um sonho. Aos nossos amigos, Pedro Jackson dos Santos Benicio e Nickolas Souza Silva, que nos apoiaram desde o primeiro pensamento, quando nada ainda parecia viável. Ter vocês conosco nesse momento tornou todo o processo possível e mais especial.

Ao nosso orientador, Dr. Joilson Ramos-Jesus, obrigada por nos motivar e acreditar nas nossas ideias. Os encontros e as conversas, que nem sempre se relacionavam com o trabalho propriamente, somaram de forma significativa para as profissionais que seremos.

Gostaríamos também de deixar claro o prazer que foi compartilhar dúvidas, ideias, desespero e a felicidade da realização em dupla. Indubitavelmente, esse momento que vivenciamos juntas nos fez evoluir de forma única e imensurável.

Para finalizar, parafraseando Carl Sagan para tentar traduzir o nosso sentimento de gratidão: “Diante da vastidão do tempo e da imensidão do universo, é um imenso prazer para mim dividir um planeta e uma época com vocês”. Que possamos compartilhar outras parcerias como essa no futuro.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Tourette (ST) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por tiques motores e/ou vocais por mais de 12 meses. A ST afeta cerca de 0,8% dos pacientes pediátricos e está associada a grande comprometimento funcional e sofrimento psíquico. O presente estudo tem como objetivo listar e comparar a eficácia das terapias utilizadas em crianças e jovens com ST. **Métodos:** PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, ScienceDirect, SciELO e Lilacs foram usados para a busca de ensaios clínicos randomizados com intervenções farmacológicas, comportamentais, físicas ou alternativas para tiques em crianças e jovens com ST. **Resultados:** 13 ensaios clínicos foram incluídos, dos quais seis farmacológicos, seis comportamentais e um de terapia física. A pontuação na *Yale Global Tic Severity Scale*, apresentou evidências a favor do Treinamento de Reversão de Hábito (TRH) e da Intervenção Comportamental Abrangente para Tiques (ICAT). As evidências de dois estudos sugerem que os medicamentos antipsicóticos melhoram os escores de tiques. Evidências de outras intervenções não mostraram nenhum benefício conclusivo. **Conclusões:** O presente estudo identificou benefícios com o uso do antipsicóticos. O estudo também identificou que a TRH e a ICAT apresentaram melhora na redução da gravidade dos tiques, além de não apresentarem efeitos adversos. Essas terapias mostraram importante melhora clínica, mas não há comparação entre o uso dessas abordagens isoladas em relação ao seu uso associado com medicamentos. Diante das diferentes formas de terapia, mais estudos são necessários para identificar a eficácia e o perfil de efeitos adversos dessas intervenções.

Palavras-chave: Síndrome de Tourette. Terapêuticas. Tiques. Criança. Adolescente.

ABSTRACT

Background: Tourette's Syndrome (TS) is a neurodevelopmental disorder characterized by motor and / or vocal tics for more than 12 months. TS affects about 0.8% of pediatric patients and is associated with great functional impairment and psychological distress. The present study aims to list and compare the effectiveness of therapies used in children and young people with TS. **Methods:** PubMed / MEDLINE, Cochrane Library, ScienceDirect, SciELO and Lilacs were used from September 2020 to February 2021 to search for randomized clinical trials with pharmacological, behavioral, physical or alternative interventions for tics in children and young people with ST. **Results:** 13 clinical trials were included, of which six pharmacological, six behavioral and one of other conformation. The global score on the Yale Global Tic Severity Scale showed evidence in favor of Habit Reversal Training (HRT) and Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT). Evidence from two studies suggests that antipsychotic medications improve tic scores. Evidence from other interventions has shown no conclusive benefit. **Conclusions:** The present study identified benefits with the use of antipsychotics. The study also found that HRT and CBIT showed improvement in reducing the severity of tics, in addition to not having any adverse effects. These therapies showed significant clinical improvement, but there is no comparison between the use of these isolated approaches in relation to their use associated with medications. In view of the different forms of therapy, further studies are needed to identify the effectiveness and the profile of adverse effects of these interventions.

Keywords: Tourette Syndrome. Therapeutics. Tics. Child. Adolescent.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Características dos estudos que avaliam as intervenções farmacológicas para a síndrome da Tourette.....	25
QUADRO 2 – Características dos estudos que avaliam as intervenções comportamentais e a estimulação elétrica transcraniana para síndrome de Tourette.....	27
QUADRO 3 – Resultado dos estudos que avaliam intervenções para síndrome de Tourette.....	29

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Diagrama de fluxo de itens de relatório preferidos para análises sistemáticas e meta-análises (PRISMA).....	19
---	----

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
MÉTODOS	15
Base de dados	15
Critérios de Elegibilidade	15
Extração de dados.....	16
<i>Yale Global Tics Severity Scale (YGTSS)</i>	16
RESULTADOS.....	17
Tratamentos farmacológicos	19
Tratamentos psicológicos/psicossociais	20
Outros tipos de intervenções	22
Efeitos adversos associados ao tratamento.....	22
DISCUSSÃO	33
CONCLUSÕES	37
REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO.....	38
ANEXO 1 - NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA.....	42
ANEXO 2 - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO PARA A REVISTA.....	42

Lady Jane da Silva Macedo

Orcid id: 0000-0003-0785-102X

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP)/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), Parnaíba, Piauí, Brasil

Maria Jayanne dos Santos Benício

Orcid ID: 0000-0002-3157-909X

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP)/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), Parnaíba, Piauí, Brasil,

Nickolas Souza Silva

Orcid ID: 0000-0001-6518-3205

Universidade Federal do Ceará, Sobral, Ceará, Brasil.

Pedro Jackson dos Santos Benício

Orcid ID: 0000-0002-9880-3041

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP)/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), Parnaíba, Piauí, Brasil

Joilson Ramos de Jesus

Orcid ID: 0000-0002-8167-524X

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP)/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), Parnaíba, Piauí, Brasil

Conflito de interesses: Não há conflito de interesses.

Autor correspondente: Lady Jane da Silva Macedo, Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP) / Instituto de Ensino Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), Rua Evandro Lins e Silva, nº 4435, Sabiazal, Parnaíba, Brasil. Tel: +55 (86) 3322-7314

E-mail: ladyjanemacedork@gmail.com

Abstract

Background: Tourette's Syndrome (TS) is a neurodevelopmental disorder characterized by motor and / or vocal tics for more than 12 months. TS affects about 0.8% of pediatric patients and is associated with great functional impairment and psychological distress. The present study aims to list and compare the effectiveness of therapies used in children and young people with TS. **Methods:** PubMed / MEDLINE, Cochrane Library, ScienceDirect, SciELO and Lilacs were used from September 2020 to February 2021 to search for randomized clinical trials with pharmacological, behavioral, physical or alternative interventions for tics in children and young people with ST. **Results:** 13 clinical trials were included, of which six pharmacological, six behavioral and one of other conformation. The global score on the Yale Global Tic Severity Scale showed evidence in favor of Habit Reversal Training (HRT) and Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT). Evidence from two studies suggests that antipsychotic medications improve tic scores. Evidence from other interventions has shown no conclusive benefit. **Conclusions:** The present study identified benefits with the use of antipsychotics. The study also found that HRT and CBIT showed improvement in reducing the severity of tics, in addition to not having any adverse effects. These therapies showed significant clinical improvement, but there is no comparison between the use of these isolated approaches in relation to their use associated with medications. In view of the different forms of therapy, further studies are needed to identify the effectiveness and the profile of adverse effects of these interventions.

Keywords: Tourette Syndrome; Therapeutics; Tics; Child; Adolescent.

Resumo em português

Introdução: A Síndrome de Tourette (ST) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por tiques motores e/ou vocais por mais de 12 meses. A ST afeta cerca de 0,8% dos pacientes pediátricos e está associada a grande comprometimento funcional e sofrimento psíquico. O presente estudo tem como objetivo listar e comparar a eficácia das terapias utilizadas em crianças e jovens com ST. **Métodos:** PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, ScienceDirect, SciELO e Lilacs foram usados para a busca de ensaios clínicos randomizados com intervenções farmacológicas, comportamentais, físicas ou alternativas para tiques em crianças e jovens com ST. **Resultados:** 13 ensaios clínicos foram incluídos, dos quais seis farmacológicos, seis comportamentais e um de terapia física. A pontuação na *Yale Global Tic Severity Scale*, apresentou evidências a favor do Treinamento de Reversão de Hábito (TRH) e da Intervenção Comportamental Abrangente para Tiques (ICAT). As evidências de dois estudos sugerem que os medicamentos antipsicóticos melhoram os escores de tiques. Evidências de outras intervenções não mostraram nenhum benefício conclusivo. **Conclusões:** O presente estudo identificou benefícios com o uso do antipsicóticos. O estudo também identificou que a TRH e a ICAT apresentaram melhora na redução da gravidade dos tiques, além de não apresentarem efeitos adversos. Essas terapias mostraram importante melhora clínica, mas não há comparação entre o uso dessas abordagens isoladas em relação ao seu uso associado com medicamentos. Diante das diferentes formas de terapia, mais estudos são necessários para identificar a eficácia e o perfil de efeitos adversos dessas intervenções.

Palavras-chave: Síndrome de Tourette; Terapêuticas; Tiques; Criança; Adolescente.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Tourette (ST) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por tiques motores e vocais crônicos por mais de 12 meses, com início antes dos 18 anos¹. Segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM-5), tiques são movimentos ou vocalizações repentinas, rápidas, recorrentes, não-rítmicas geralmente precedidas de um sentimento de urgência, o qual é caracterizado como um desejo intenso de se mover ou uma tensão interna antes do movimento^{2,3}. Acomete cerca de 0,8% dos pacientes pediátricos e está associada a grande prejuízo funcional e sofrimento psicológico⁴. Tem seu início por volta dos 6 a 7 anos de idade, com piora clínica do quadro entre os 8 e 12 anos. A partir da adolescência e início da vida adulta os tiques diminuem de gravidade, com prevalência comparativamente menor na vida adulta⁵. Os tiques podem ser movimentos simples ou complexos e, apesar de poderem afetar qualquer parte do corpo, são mais proeminentes na face. Os tiques vocais abrangem uma variedade de sons e palavras, incluindo a coprolalia - uso inapropriado ou involuntário de palavras, sons ou frases³.

Acredita-se que cerca de 85% dos pacientes com ST apresentem concomitantemente uma ou mais disfunções neuropsiquiátricas, como Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), ansiedade e depressão^{6,7}. A fisiopatologia associada à ST ainda não é bem esclarecida, porém estima-se que esteja associada à interrupção do circuito cortico-estriado-tálamo-cortical por conta da atividade neural aberrante, restringindo, desse modo, a inibição de impulsos e movimentos somatossensoriais⁸.

Terapias cognitivo-comportamentais e farmacológicas são indicadas para jovens com ST que apresentem, por conta dos tiques, prejuízo na qualidade de vida e no funcionamento diário⁸. Na maioria das vezes essas terapêuticas evidenciam melhora significativa do quadro, no entanto, existem outras opções de tratamento em casos de refratariedade, como estimulação nervosa profunda^{9,10}. Na escolha do tratamento da ST é necessário considerar a interação entre os tiques e o quadro clínico relacionados às comorbidades, como TOC e TDAH¹¹.

Revisões sistemáticas sobre o tratamento de tiques são pouco encontradas. Alguns estudos avaliaram a eficácia dos tratamentos tanto em crianças quanto em adultos, mas sabe-se que crianças e adultos podem ter respostas diferentes aos mesmos medicamentos, tanto em questão de eficácia quanto em suscetibilidade aos efeitos adversos¹²⁻¹⁴.

Desse modo, o objetivo deste trabalho é elencar e comparar a eficácia das terapêuticas utilizadas em crianças com ST, bem como a magnitude de seus benefícios e danos.

2. METODOLOGIA

Esse estudo de revisão sistemática foi conduzido de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

2.1. Bases de dados

Os descritores para a busca nas plataformas foram obtidos através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram PubMed/MEDLINE, Cochrane Library e ScienceDirect, com os descritores “Tourette syndrome” e “Treatment”, e no Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) com os mesmos descritores em português, espanhol e inglês. A pesquisa foi realizada em outubro de 2020 e atualizada em janeiro de 2021. Foram incluídos artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais nos últimos 20 anos nos idiomas inglês, português e espanhol. Capítulos de livros, editoriais e estudos de revisão foram excluídos da análise.

2.2. Critérios de elegibilidade

A estratégia PICO foi utilizada para determinar os critérios de inclusão e exclusão.

População: pacientes com idade < 19 anos com diagnóstico clínico de ST ou de tiques crônicos, atendendo aos critérios do DSM-5. Pacientes com tiques transitórios (duração < 12 meses) foram excluídos. Estudos que incluíram pessoas com idade > 19 anos não foram incluídos mesmo que a idade média do estudo fosse < 19 anos, por conta de possíveis vieses associados.

Intervenção: tratamentos farmacológicos, terapias psicológicas, comportamentais, educacionais e psicossociais, bem como terapias físicas e alternativas.

Comparação: placebo ou outras terapias farmacológicas, terapias psicológicas, comportamentais, educacionais e psicossociais, bem como terapias físicas e alternativas. Estudos head-to-head foram excluídos.

Desfecho: severidade dos tiques avaliados pela Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS).

Apenas Estudos Clínicos Randomizados (ECR) foram considerados elegíveis. Decisões sobre os critérios de inclusão e a classificação das intervenções foram consentidas por todos os autores antes do início da pesquisa nas plataformas de dados.

2.3.Extração de dados

Os dados relevantes para a pesquisa foram inseridos em uma tabela por um dos revisores e essas informações foram verificadas posteriormente por um segundo revisor usando um formulário piloto no Microsoft Excel 2017. Como várias escalas foram descritas, a prioridade de análise foi dada à YGTSS, já que é a mais utilizada. Após busca e escolha dos artigos, foram analisados os riscos de viés para cada um dos estudos, avaliando se alguma fonte de viés teve impacto significativo nos resultados.

2.4.Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)

Nessa revisão a principal subescala utilizada para comparação foi a YGTSS – *Total Tic Score* (YGTSS-TTS), uma vez que a maioria dos artigos analisados utilizou os valores resultantes dessa avaliação como seu principal resultado. Quando esse valor não estava disponível no estudo foram utilizadas a YGTSS – *motor tic severity* e a YGTSS *phonic tic severity*, mas isso não prejudica a comparação entre a eficácia dos tratamentos, já que a YGTSS-TTS deriva da YGTSS – *motor tic severity* e da YGTSS *phonic tic severity* ¹⁵.

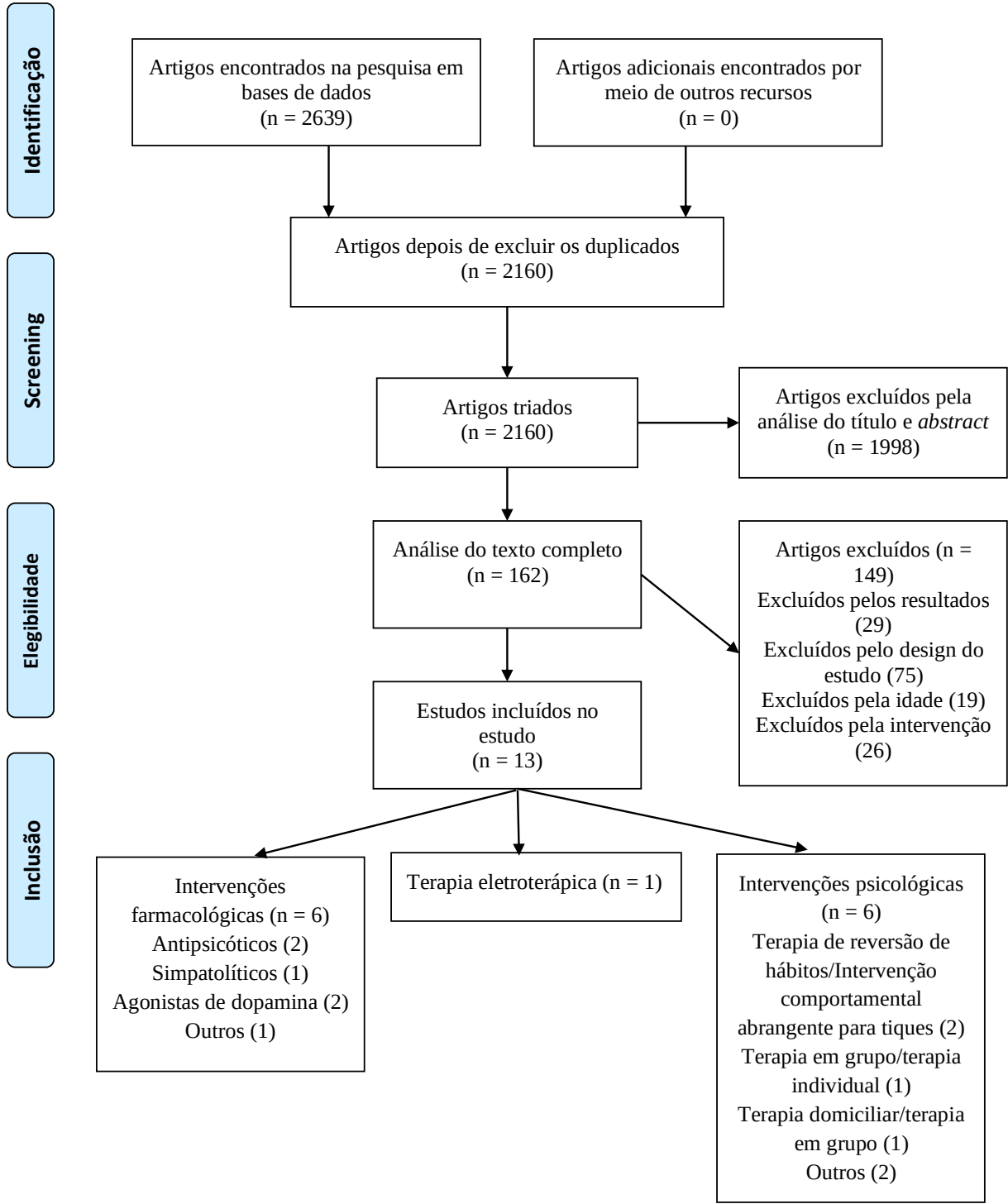
A YGTSS foi a ferramenta escolhida por ser o escore mais comumente usado para a ST, além de também ser considerada o padrão ouro na avaliação de tiques¹². A YGTSS inclui uma lista de validação de sintomas para tiques motores e vocais¹⁵. Esses tiques são avaliados quanto ao número, frequência, intensidade, complexidade e interferência dos sintomas em uma escala de 0–5. As pontuações de cada dimensão são totalizadas para refletir a gravidade dos tiques motores (faixa de 0–25), tiques vocais (faixa de 0–25) e tiques combinados (faixa de 0–50)¹⁶. Essa escala inclui ainda uma classificação de comprometimento geral com atenção ao sofrimento e deficiência vivenciados nos âmbitos interpessoal, acadêmico e ocupacional¹⁷.

3. RESULTADOS

Após exclusão dos textos duplicados, 916 artigos foram identificados e destes 254 foram selecionados para análise do texto completo mediante avaliação de título e resumo. Treze artigos publicados entre 2001 e 2021 atenderam aos critérios de elegibilidade (Figura 1). Dos 13 ensaios clínicos selecionados, seis artigos eram de intervenções farmacológicas e sete eram intervenções comportamentais.

As características desses estudos, bem como os benefícios e os potenciais danos de cada terapia, estão presentes nos quadros 1, 2 e 3. Todos os estudos analisados envolveram pacientes com diagnóstico de ST ou de tiques crônicos, com terapêutica direcionada ao tratamento dessas condições.

FIGURA 1 - Diagrama de fluxo de itens de relatório preferidos para análises sistemáticas e meta-análises (PRISMA)



FONTE: Autoria própria.

3.1. Intervenções farmacológicas

O uso de aripiprazol¹⁸ em alta dose (n= 45) e baixa dose (n = 44) em comparação com o placebo (n = 44) resultou em melhora significativa dos tiques. Os pacientes foram tratados por 8 semanas e acompanhados posteriormente por um período médio de 30 dias. Houve melhora significativa na YGTSS-TTS nos pacientes que fizeram uso de uma dose baixa de aripiprazol ($p = 0,002$; 95% IC = -10,2 a -2,3) e naqueles que fizeram uso de altas doses ($p < 0,0001$; 95% CI = - 13,8 a -5,9) em comparação com o placebo. Os pacientes que fizeram uso de altas doses de aripiprazol tiveram diferença estatística na melhora dos tiques segundo a YGTSS-TTS em relação ao placebo durante todas as 8 semanas de tratamento, e excetuando a segunda semana de tratamento, baixas doses de aripiprazol também apresentaram essa melhora significativa do quadro. No fim da oitava semana os pacientes que fizeram uso de baixa dose de aripiprazol tiveram uma alteração média da linha de base na YGTSS-TTS de $-13,4 \pm 10,36$, enquanto os que utilizaram altas doses tiveram uma alteração de $-16,9 \pm 9,46$. Pacientes que fizeram uso de placebo tiveram uma variação média de $-7,1 \pm 10,36$ na YGTSS-TTS. Houve uma melhora de 45,9% e 54,2% na YGTSS-TSS com o uso de baixas e altas doses de aripiprazol, respectivamente.

O ecopipam¹⁹ mostrou resultados significativos, com redução dos tiques em comparação com o placebo após 16 dias ($p = 0,01$; 95% IC = 0,9 a -6,5) e 30 dias de tratamento ($p = 0,03$; 95% IC). Houve uma variação de $32,8 \pm 7,1$ na YGTSS-TSS antes do início do tratamento para $27,7 \pm 8,8$ em 16 dias e $27,2 \pm 9,1$ em 30 dias com o uso de ecopipam. Já com o placebo os resultados variaram de $33,7 \pm 6,7$ para $31,6 \pm 7,7$ e $30,3 \pm 8,6$, respectivamente, nos mesmos períodos de tempo. Tanto os tiques motores quanto os vocais apresentaram melhora significativa com o uso do ecopipam.

Por outro lado, a guanfacina²⁰ não mostrou resultados promissores se comparado com o placebo. No grupo que fez uso desse medicamento (n=16), a YGTSS-TTS teve uma diminuição de $26,25 \pm 6,61$ para $23,56 \pm 6,42$ ($p = 0,08$), após 8 semanas de tratamento, enquanto no grupo controle (n = 18) houve uma redução similar de $27,67 \pm 8,7$ para $24,72 \pm 10,54$ após o mesmo período de tempo. Dessa forma, não houve redução significativa entre os dois grupos na YGTSS-TTS.

O uso de N-acetilcisteína (n = 17) não mostrou nenhuma redução significativa nos tiques avaliados pela YGTSS-TTS comparado com o grupo controle (n = 14) após 12 semanas de tratamento. O grupo que fez uso de N-acetilcisteína apresentou variação de $27,1 \pm 7,2$ antes do

tratamento para $24,3 \pm 7,9$ após 12 semanas, enquanto o grupo placebo variou de $26,3 \pm 7,7$ para $21,3 \pm 4,6$ ($p = 0,815$) no mesmo período de tempo²¹.

O uso de pergolida no estudo de Gilbert et al.²² mostrou uma pequena melhora dos sintomas na YGTSS-TSS. Houve uma redução em média de 8,8 pontos na YGTSS-TSS ($p = 0,05$; 95% IC = 0,1 a 17,6) no grupo que fez uso de pergolida ($n = 36$), variando de $50,6 \pm 13,1$ antes do tratamento para $36,4 \pm 16,5$ após 8 semanas. No grupo placebo ($n=15$) houve uma diminuição na YGTSS-TSS de 45 ± 13 para $39,6 \pm 19,4$ em 8 semanas. Apesar disso, essa diminuição dos sintomas com pergolida não alcançou níveis clinicamente significativos.

3.2. Intervenções psicológicas/psicossociais

No estudo de Yates et al.²³, os pacientes foram divididos em 2 grupos, um grupo ($n = 17$) participou da Terapia de Reversão de Hábitos (TRH) e outro ($n = 16$) do tratamento educacional em grupo. Houve uma redução de 16.31 ± 3.03 para 15.88 ± 2.28 na YGTSS *motor tic severity* (melhora percentual de 2,6%) e de 12.63 ± 5.93 para 11.13 ± 5.82 na YGTSS *phonic tic severity* (melhora de 10,5%) nos pacientes que participaram do grupo educacional após 6 sessões de terapia. No grupo que utilizou TRH houve uma mudança de 17.65 ± 4.74 para 15.12 ± 4.3 na YGTSS *motor tic severity* (melhora de 14,5%) e de 12.71 ± 6.99 para 12.71 ± 5.61 na YGTSS *phonic tic severity* (sem melhora percentual) após a oitava sessão.

Na pesquisa de Dabrowski et al.²⁴ 28 dos 33 participantes da pesquisa de Yates et al.²³ foram reavaliados, comparando a YGTSS *motor tic severity* e YGTSS *vocal tic severity* depois de um mês e depois de 12 meses do tratamento. Treze participantes do grupo educacional e quinze do grupo que participou da TRH foram reavaliados. No grupo que realizou terapia educacional houve uma redução de $15,54 \pm 2,33$ (95% IC = 14,13 - 16,95) para $13,77 \pm 2,24$ (95% IC 11,08 - 16,46 na YGTSS *motor tic severity* e de $11,15 \pm 6,35$ (95% IC 7,32 - 14,99) para $9,23 \pm 7,28$ (95% IC 4,83 - 13,63) na YGTSS *phonic tic severity*. No grupo que realizou TRH houve uma diminuição de $12,33 \pm 5,64$ (95% IC = 9,21 - 15,46) para $10 \pm 7,1$ (95% IC = 6,07 - 13,93) na YGTSS *phonic tic severity*, enquanto a YGTSS *motor tic severity* passou de $14,73 \pm 3,83$ (95% IC = 12,61 - 16,85) para $12,2 \pm 5,07$. Uma redução média de 8 pontos na YGTSS-TSS foi observada entre a primeira avaliação (um mês antes do início do tratamento) e a última avaliação (12 meses depois) em quem participou da TRH, enquanto no grupo que realizou terapia educacional houve uma redução de 6 pontos no mesmo período.

Um dos estudos analisados comparou a eficácia da terapia comportamental ($n = 25$), psicoeducacional ($n = 24$) e do tratamento farmacológico ($n = 47$) com risperidona ou

aripiprazol²⁵. De forma geral, os pacientes que fizeram uso da Terapia Comportamental (TC) e farmacológica apresentaram redução da severidade dos tiques segundo a YGTSS-TTS (e suas subescalas), enquanto o grupo que realizou terapia psicoeducacional não apresentou melhora considerável. Os voluntários foram avaliados em três momentos, sendo o primeiro (T0) antes do início do tratamento, o segundo (T1) depois de 10 semanas e o terceiro (T3) 3 meses após o fim da TC ou da terapia psicoeducacional e 5 meses após início da terapia farmacológica. Pacientes que participaram da TC tiveram uma redução de $35,4 \pm 17,78$ em T0 para $19,84 \pm 14,38$ em T1 e $19,96 \pm 13,68$ em T2 na YGTSS-TTS, enquanto os que fizeram uso do tratamento farmacológico passaram de $36,38 \pm 16,70$ em T0 para $23,47 \pm 12,64$ em T1 e $22,26 \pm 11,23$ em T2 com $p < 0,05$ em ambas as abordagens. Por outro lado, pacientes que fizeram uso da terapia psicoeducacional passaram de $34,25 \pm 14,34$ em T0 para $35,00 \pm 14,89$ em T1 e $33,12 \pm 13,88$ em T2 na YGTSS-TTS.

Uma das pesquisas comparou a eficácia da terapia individual, com a terapia em grupo, utilizando em ambas as abordagens a TRH e a terapia de exposição a tique²⁶. Pacientes que participaram da terapia individual ($n = 31$) apresentaram uma média de $51,52 \pm 13,04$ na YGTSS-TTS antes do início do tratamento, enquanto os que foram alocados para terapia em grupo ($n = 28$) apresentaram uma média de $48 \pm 12,12$. Após oito sessões de terapia, houve uma diminuição de $9,48 \pm 7,84$ pontos na terapia individual e $7,48 \pm 5,44$ pontos na terapia em grupo. Ambos os tratamentos apresentaram melhora do quadro clínico desses pacientes ($p < 0,0001$). Não houve diferença significativa na resposta clínica entre os dois grupos levando em consideração a YGTSS-TTS.

A pesquisa de Singer, McDermott, Ferenc, Specht, Mahone et al.²⁷ produziu vídeos e um guia instrucional que deveria ser administrado pelos pais (baseando-se na psicoterapia domiciliar) e comparou sua eficácia com a terapia administrada por um terapeuta após 10 semanas de tratamento. Os pacientes que utilizaram o primeiro método ($n=8$) apresentaram em média, na YGTSS-TTS, $27,75 \pm 3,62$ pontos antes do tratamento e $18,75 \pm 5,7$ após 10 semanas de tratamento ($p < 0,001$). Os pacientes que tiveram a terapia administrada em pessoa por um terapeuta apresentaram uma pontuação de $28,2 \pm 4,56$ antes do início do tratamento e $20,70 \pm 6,34$ após 10 semanas de tratamento ($p = 0,010$).

O estudo de Piacentini et al.²⁸ comparou a Intervenção Comportamental Abrangente para Tiques (ICAT) ($n = 61$) em relação à terapia educacional e de suporte ($n = 65$) na redução de tiques crônicos por 10 semanas. Os pacientes que participaram da ICAT apresentaram em média $24,7 \pm 6,2$ pontos na YGTSS-TSS antes do início do tratamento e $17,1 \pm 2$ após as 10

semanas de tratamento, enquanto os que participaram da terapia educacional e de suporte apresentaram $24,6 \pm 6$ antes do tratamento e $21,1$ depois das 10 semanas. Houve uma diminuição média de 7,6 pontos na YGTSS-TTS nos pacientes submetidos à ICAT comparado com diminuição de apenas 3,5 pontos no grupo controle ($p < 0,001$; 95% IC = 2 a 6,2).

3.3. Outros tipos de intervenções

Um estudo conduzido por Wen-Jun et al.²⁹ avaliou a eficácia da estimulação elétrica transcraniana na diminuição de tiques em comparação com um procedimento falso (“*sham procedure*”). Os pacientes que foram submetidos à estimulação elétrica transcraniana ($n = 29$) pontuaram em média $30,41 \pm 5,89$ na YGTSS-TTS antes do início do tratamento e $20,62 \pm 6,44$ após 40 sessões. Pacientes que participaram do procedimento falso pontuaram $30,04 \pm 5,52$ antes do início do procedimento e $23 \pm 7,37$ após as 40 sessões.

O estudo de Zheng et al.³⁰ comparou o uso da 5-ling-granule (5-LGr), um fitoterápico, ($n = 363$) com a tiaprida ($n = 123$) e o placebo ($n=117$) por 8 semanas, avaliando a resposta clínica na segunda e na oitava semana. Na segunda semana de tratamento não houve diferença estatística entre os grupos avaliando a YGTSS-TSS, mas na oitava semana foi constatada uma diferença significativa. Pacientes que fizeram uso da tiaprida apresentaram variação na YGTSS-TSS de $23,1 \pm 6,9$ antes do tratamento para $10,1 \pm 6,4$ após a oitava semana de tratamento ($p < 0,001$ em relação ao placebo). O grupo de pacientes que fez uso de 5-LGr variou a pontuação na YGTSS-TSS de $23,7 \pm 6,8$ para $10,6 \pm 6,8$ ($p < 0,001$ em relação ao placebo e $0,489$ em relação à tiaprida). A variação na YGTSS-TSS que ocorreu com o placebo foi de $22,7 \pm 6,7$ para $14,4 \pm 7,5$ após a oitava semana do início do tratamento.

3.4. Efeitos adversos associados ao tratamento

Em razão das amostras relativamente pequenas encontradas nos estudos, cada evidência de que houvesse um risco aumentado para efeitos adversos foi considerada. Apesar de os antipsicóticos estarem associados a riscos aumentados de sedação e efeitos colaterais extrapiramidais³¹ os estudos analisados nessa revisão não associaram nenhum efeito adverso grave aos antipsicóticos quando comparados ao placebo. No estudo que avaliou a eficácia do aripiprazol, pacientes que usaram altas doses tiveram mais efeitos colaterais, com 34 participantes apresentando pelo menos um efeito adverso. Enquanto isso, 29 e 18 pessoas apresentaram pelo menos um efeito adverso no grupo que fez uso de baixas doses de aripiprazol e no grupo placebo, respectivamente.

A guanfacina também apresentou efeitos adversos consideráveis em relação ao placebo, especialmente fadiga, sonolência, cefaleia, dor abdominal, diminuição do apetite, humor depressivo, boca seca e irritabilidade. Esses sintomas foram relatados com mais frequência nas quatro primeiras semanas de tratamento. Outros fármacos analisados nessa pesquisa, bem como a estimulação elétrica transcraniana, não apresentaram efeitos adversos estatisticamente significativos quando comparados com o placebo.

Alguns estudos não disponibilizaram informações sobre efeitos adversos causados pelos tratamentos aplicados, e por isso, não foi possível avaliar o perfil de segurança de algumas terapêuticas.

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE AVALIAM AS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA A SÍNDROME DA TOURETTE.

Tratamento	Autor e ano	Tipo de estudo	N	Idade	Duração	Diagnóstico e comorbidades	Dose	Atrito
Aripiprazol vs. Placebo	SALLEE, Floyd et al., 2017	Estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado.	133	7-17	8 semanas	Diagnóstico de Síndrome de Tourette. Excluídos com comorbidades.	44 com baixa dose (<50 kg 5 mg/dia; ≥ 50 kg, 10 mg/dia); 45 com alta dose (<50 kg, 10 mg/dia; ≥ 50 kg, 20 mg/dia)	119 pacientes completaram o estudo
Guanfacina vs. Placebo	MURPHY, Tanya K. et al., 2017	Estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo.	34	6-17	8 semanas	Diagnóstico de transtorno de tiques crônicos, incluindo transtorno de Tourette. Comorbidades: TDAH, transtorno de ansiedade generalizada, TOC, transtorno desafiador de oposição, transtorno de ansiedade de separação.	< 25 kg ou menos, 1 mg/dia até o 14º dia, depois aumentou para 2 mg/dia até o 28º dia. No 28º dia foi aumentada para 3mg. ≥ 25 kg aumentaram a dose para 2 mg no 7º dia e para 3mg no 14º, 4 mg no 21º ou dia 28º. Essas doses não eram fixas.	NR
Ecopipam vs. Placebo	GILBERT, Donald L. et al., 2018	Estudo clínico de fase 2B randomizado, grupos cruzados, multicêntrico, placebo-controlado.	40	7-17	30 dias (seguido por wash-out de 2 semanas e 30 dias de tratamento alternativo)	Diagnóstico de Síndrome de Tourette. Comorbidades: TOC e TDAH. Excluídos: doença instável, anormalidades importantes em ECG ou exames laboratoriais, doenças psiquiátricas (TB, história de tentativa de suicídio, depressão)	50 mg/dia para peso <34 kg (dia 1-3: 12,5mg; 4-7: 25mg; 50mg) 100 mg/dia para peso >34 kg (dia 1-7: 25 mg; 8-14: 50 mg; 100mg).	38 pacientes completaram o estudo

N-Acetilcisteína vs. Placebo	BLOCH, Michael H. et al., 2016	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	31	8-17	12 semanas	Diagnóstico de Síndrome de Tourette ou transtorno de tique crônico	2.400 mg/dia (semana 1 e 2: 600 mg 2x ao dia; 1200mg 2x ao dia)	29 pacientes completaram o estudo
Pergolida vs. placebo	GILBERT, Donald L. et al., 2002	Estudo clínico randomizado, duplo placebo-controlado	57	7-17	6-8 semanas	Diagnóstico de Síndrome de Tourette. Comorbidades: TDAH e TOC.	0,15 – 0,45 mg por dia. As doses foram sendo aumentadas em 0,025 mg a cada 2 dias até o máximo de 0,45 mg por dia (0,15 mg 3x/dia). A dose até a sexta semana foi mantida até a 8ª semana de avaliação.	51 pacientes foram analisados no total até a 6ª semana. 48 pacientes foram avaliados na 8ª semana.
5-Ling Granule (5-LGr) vs. Tiaprida vs. Placebo	ZHENG, Yi et al., 2016	Estudo clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego controlado por placebo	603	5-18 anos	8 semanas	Diagnóstico de Síndrome de Tourette. Comorbidades: Obsessões e compulsões, ansiedade generalizada, hiperatividade e impulsividade	5–12 anos: 15g em grânulos de 5-LGr ou placebo por dia. 13–18 anos: 22,5g em grânulos de 5-LGr ou placebo por dia. Um e dois comprimidos de tiaprida (100 mg e 200 mg) ou placebo por dia nas primeiras 2 semanas e, em seguida, dois e quatro comprimidos por dia da semana 3 à semana 8.	601 pacientes completaram o estudo

Fonte: Autoria própria, 2021.

Siglas: NR, não reportado; TDAH, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; TOC, Transtorno Obsessivo Compulsivo.

QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE AVALIAM AS INTERVENÇÕES COMPORTAMENTAIS E A ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA PARA SÍNDROME DE TOURETTE

Tratamento	Autor e ano	Tipo de estudo	N	Idade	Duração	Diagnóstico e comorbidades	Número de sessões	Atrito
Terapia de reversão de hábitos vs. Terapia psicoeducacional.	YATES, Rachel et al., 2016	Estudo clínico randomizado controlado simples-cego	33	9 - 13	NR	Diagnóstico de Síndrome de Tourette ou Transtorno de tiques crônicos. Comorbidades: TDAH e TOC	8 sessões	NR
Terapia de reversão de hábitos (TRH) vs. Psicoeducação	DABROWSKI, Julia et al., 2017	Estudo clínico randomizado transversal	33	10 - 14	NR	Diagnóstico de Síndrome de Tourette ou Transtorno de tiques crônicos.	1 sessão de aproximadamente 3 horas, após o período de tratamento, para avaliar a evolução após 12 meses.	28 pacientes completaram o estudo
Terapia farmacológica (risperidona 0,5 a 2 mg ou aripiprazol 2,5 a 10 mg ou pimozida 2 a 5 mg) vs. Terapia comportamental vs. Psicoeducação	RIZZO, Renata et al., 2018	Estudo clínico randomizado	110	8 - 17	10 semanas	Diagnóstico de Síndrome de Tourette ou Transtorno de tiques crônicos. Comorbidades: TDAH, TOC e Transtorno de ansiedade.	8 sessões semanais	102 pacientes completaram o estudo
Terapia comportamental em grupo com 4	NISSEN, Judith B. et al., 2018	Estudo clínico randomizado, aberto e controlado	59	9 - 17	NR	Diagnóstico de Síndrome de Tourette ou distúrbio motor/	Oito sessões e uma 9ª sessão de reforço adicional	54 pacientes completaram o estudo

participantes vs. Individual						vocal crônico. Comorbidades: transtorno de ansiedade, TDAH e depressão		
Terapia domiciliar vs. Terapia presencial	SINGER, Harvey S. et al., 2020	Ensaio clínico randomizado, cego e controlado.	44	7 – 13	10 semanas	Diagnóstico primário de Síndrome de Tourette. Comorbidades: TDAH, Depressão, Transtorno de pânico, Fobia Social, Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno Obsessivo-Compulsivo.	8 sessões	18 pacientes completaram o estudo
Estimulação elétrica transcraniana (EEC) vs. Placebo	WU, Wen-Jun et al., 2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	62	6 – 17	4 semanas	Diagnóstico de Síndrome de Tourette e falta de resposta clínica à farmacoterapia. Comorbidades: TDAH e TOC	40 sessões	53 pacientes completaram o estudo
Intervenção comportamental abrangente vs. Tratamento controle	PIACENTINI, John et al., 2010	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado.	126	9 - 17	10 semanas	Diagnóstico de Síndrome de Tourette ou transtorno de tique crônico	8 sessões	NR

Fonte: Autoria própria, 2021.

Siglas: NR, não reportado; TDAH, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; TOC, Transtorno Obsessivo Compulsivo.

QUADRO 3 - RESULTADO DOS ESTUDOS QUE AVALIAM INTERVENÇÕES PARA SÍNDROME DE TOURETTE

Intervenção	Tipo de estudo	Idade	Benefício	Efeitos adversos gerais e graves
Aripiprazol vs. Placebo	Estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado	7-17	YGTSS Linha de Base (DP): Baixa dose: 61.2 (11.3) Alta dose: 62.5 (13.5) Placebo 62.8 (12.1) Semana 8 (DP): Baixa dose: -26.7 (3.3) Alta dose: -32.8 (3.4) Placebo: -13.4 (3.3)	Dose baixa: sedação, sonolência, aumento do apetite, fadiga, dor de cabeça, náusea, faringite, vômito, sonambulismo. Dose alta: sedação, sonolência, aumento do apetite, fadiga, dor de cabeça, náusea, faringite, vômito, sonambulismo, letargia, inquietação, acatisia, fadiga, ECG com QT prolongado, distúrbio da atenção, disartria, distúrbio extrapiramidal, dor de cabeça, letargia, sonolência, insônia. Placebo: sedação, sonolência, aumento do apetite, dor de cabeça, náuseas, vômitos, inquietação, diarreia.
Guanfacina vs. Placebo	Estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo	6-17	YGTSS-TTS Linha de Base (DP): Guanfacina: 26.25 (6.61) Placebo: 27.67 (8.7) Semana 8 (DP): Guanfacina: 23.56 (6.42) Placebo: 24.72 (10.54)	Guanfacina: fadiga/cansaço, sonolência, boca seca, dor de cabeça, irritabilidade, dor de estômago, diminuição do apetite, humor deprimido, tontura, lacrimejamento, sonambulismo, dificuldade em adormecer, hipotensão, erupção cutânea, outros problemas de visão, despertar no meio do sono, constipação, náusea, aumento do apetite Placebo: fadiga/cansaço, sonolência, boca seca, dor de cabeça, irritabilidade, dor de estômago, diminuição do apetite, humor deprimido, tontura, lacrimejamento, sonambulismo, dificuldade em adormecer, hipotensão, despertar no meio do sono, aumento da energia, constipação, náusea, aumento apetite
TRH vs. Terapia Psicoeducacional	Estudo clínico randomizado controlado simples-cego.	9 - 13	YGTSS severidade de tique motor Linha de Base (DP): TRH: 17.65 (4.74) Psicoeducacional: 16.31 (3.03)	NR

			Tempo 2 (DP): TRH: 15.12 (4.30) Psicoeducacional: 15.88 (2.28) YGTSS severidade de tique vocal Linha de Base (DP): TRH: 12.71 (6.99) Psicoeducacional: 12.63 (5.93) Tempo 2 (DP): TRH: 12.71 (5.61) Psicoeducacional: 11.13 (5.82)	
Terapia farmacológica (risperidona 0,5 a 2 mg ou aripiprazol 2,5 a 10 mg ou pimozida 2 a 5 mg) vs. Terapia comportamental vs. Psicoeducação	Estudo clínico randomizado, duplo cego.	8-17	YGTSS Linha de Base (DP): Comportamental: 19.76 (8.49) Psicoeducacional: 21.96 (7.62) Farmacológica: 24.13 (7.50) Semana 10 (DP): Comportamental: 11.44 (6.87) Psicoeducacional: 21.66 (7.55) Farmacológica: 15.70 (6.59) Semana 22 (DP): Comportamental: 12.36 (6.49) Psicoeducacional: 20.67 (7.38) Farmacológica: 14.72 (5.10)	NR

Terapia comportamental em grupo com 4 participantes vs. Terapia individual	Estudo clínico randomizado, aberto e controlado	9 – 17	YGTSS-TTS Linha de Base (DP): Individual: 23.78 (6.53) Grupo: 23.41 (6.75) 8 sessões (DP): Individual: 14.30 (5.62) Grupo: 15.93 (6.66)	NR
Terapia domiciliar vs. Grupo com terapia presencial	Ensaio clínico randomizado, cego e controlado.	7 – 13	YGTSS-TTS Linha de Base (DP): Domiciliar: 27.75 (3.62) Presencial: 28.20 (4.56) Semana 10 (DP): Domiciliar: 18.75 (5.47) Presencial: 20.70 (6.34)	NR
TRH vs. Psicoeducação.	Estudo clínico randomizado transversal	10 - 14	YGTSS-TTS Pós-tratamento (DP): TRH: 27.07 (8.44) Psicoeducacional: 26.69 (7.50) 12 meses pós-tratamento (DP): TRH: 22.20 (10.84) Psicoeducacional: 23.00 (10.83)	NR
Estimulação elétrica transcraniana (EEC) vs. Placebo	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	6 - 17	YGTSS Linha de Base (DP): EEC: 30.41 (5.89) Placebo: 30.04 (5.52) Semana 2 (DP): EEC: 26.38 (5.86) Placebo: 24.92 (6.36) Semana 4 (DP): EEC: 20.62 (6.44)	EEC: Desconforto nos ouvidos, dor de cabeça, tontura, sonolência, náusea, zumbido Placebo: desconforto nos ouvidos, dor de cabeça, tontura, náusea, zumbido

			Placebo: 23.00 (7.37)	
Ecopipam vs. Placebo	Estudo clínico de fase 2B randomizado, grupos cruzados, multicêntrico, placebo-controlado	7-17	YGTSS-TTS Dia 0 (DP): Ecopipam: 32.8 (7.1) Placebo: 33.7 (6.7) Dia16 (DP) Ecopipam: 27.7 (8.8) Placebo: 31.6 (7.7) Dia 30 (DP) Ecopipam: 27.2 (9.1) Placebo: 30.3 (8.6)	Ecopipam: dor abdominal superior, náusea, vômito, diminuição do apetite, fadiga, sonolência, dor de cabeça, insônia, erupção cutânea, faringite Placebo: dor abdominal superior, náusea, vômito, diarreia, diminuição do apetite, fadiga, sonolência, dor de cabeça, erupção cutânea, faringite
N-Acetilcisteína (NAC) vs. Placebo	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	8-17	YGTSS-TTS Linha de Base (DP): NAC: 27.1 (7.2) Placebo: 26.3 (7.7) Semana 12 (DP): NAC: 24.3 (7.9) Placebo: 21.3 (4.6)	NAC: dor de cabeça Placebo: tristeza ou humor deprimido, dor de estômago, náuseas, dor de cabeça
Pergolida vs. Placebo	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	7-17	YGTSS Total Linha de Base (DP): Pergolida: 50.6 (13.1) Placebo: 45 (13) Ao fim do estudo (DP): Pergolida: 36.4 (16.5) Placebo: 39.6 (19.4)	Pergolida: dor de estômago, náusea, dor de cabeça, insônia, erupção na pele Placebo: dor de estômago, dor de cabeça, insônia, erupção na pele
5-Ling Granule (5-LGr) vs. Tiaprida vs. Placebo	Estudo clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego controlado por placebo	5-18	YGTSS-TTS Linha de Base (DP): 5-LGr: 23.7 (6.8) Tiaprida: 23.1 (6.9) Placebo: 22.7 (6.7)	5-LGr: cansaço físico, apetite reduzido, infecção do trato respiratório superior, náusea/vômito, dor de cabeça, diarreia, distúrbios do sono, tontura, anormalidade nos exames laboratoriais Tiaprida: cansaço físico, redução do apetite, infecção do trato respiratório superior, náuseas/vômitos,

			Semana 2 (DP): 5-LGr: 19.6 (7.3) Tiaprida: 19.2 (7.4) Placebo: 19.9 (7.7) Semana 8 (DP): 5-LGr: 10.6 (6.8) Tiaprida: 10.1 (6.4) Placebo: 14.4 (7.5)	sudorese, dor de cabeça, distúrbios do sono, tontura, anormalidade nos exames laboratoriais Placebo: cansaço físico, apetite reduzido, infecção do trato respiratório superior, náuseas/vômitos, sudorese, diarreia, anormalidade nos exames laboratoriais
Intervenção comportamental abrangente vs. Tratamento controle	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado	9 - 17	YGTSS-TTS Linha de Base (CI): Comportamental: 24.7 (23.1-26.3) Controle: 24.6 (23.2-26.0) Semana 5 (CI): Comportamental: 19.7 (17.6-21.7) Controle: 22.8 (20.7-24.9) Semana 10 (CI): Comportamental: 17.1 (15.1-19.1) Controle: 21.1 (19.2-23.0)	Efeitos adversos relatados em ambos os grupos: infecção do trato respiratório superior, irritabilidade e comportamento explosivo, dor de cabeça, dores musculares ou articulares, quedas e lesões atléticas, ansiedade e nervosismo, comportamento perturbador, dor de garganta, náuseas, vômitos, desconforto estomacal, problemas dermatológicos, piora de tiques, cansaço e fadiga.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Siglas: DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; YGTSS-TTS, Escala global de gravidade de tique de Yale - Pontuação de tique total; A pontuação total do YGTSS varia de 0 a 100; Tempo 2, avaliações pós-tratamento dentro de um mês após o término do tratamento; CES, estimulação elétrica transcraniana; NAC, tratamento ativo com N-acetilcisteína. NR, não relatado.

4. DISCUSSÃO

A TRH é considerada a primeira linha de tratamento para a ST e para tiques crônicos em crianças e jovens³². Nossos resultados apoiam essa recomendação, com evidências de que outras terapias comportamentais, como a ICAT, têm um resultado bastante similar às medicações na diminuição dos tiques. A ICAT consiste basicamente em treinamento de conscientização para os tiques e o desejo premonitório, treinamento de resposta competitiva para fornecer um comportamento substitutivo ao tique e intervenção funcional para ajudar a identificar mudanças nas atividades diárias que poderiam ser benéficas na redução de tiques. A ausência de efeitos colaterais é um fator que beneficia essa prática^{7,33,34}, bem como sua ação duradoura na redução dos tiques. Os principais *guidelines* dos Estados Unidos, União Europeia e Canadá recomendam a TRH como primeira linha de tratamento para tiques^{32,33,35}. Apesar disso, para muitas pessoas com tiques e ST, o tratamento farmacológico deve ser considerado por conta da falha na resposta terapêutica à TRH, bem como pela ausência ou pouco acesso à terapia. Antipsicóticos são amplamente utilizados para ST e o aripiprazol, em nossos resultados, apresentou importante resposta clínica em comparação ao placebo, mesmo em baixas doses. Em comparação ao grupo controle não houve um risco aumentado de efeitos adversos clinicamente significativos. Esses achados podem sugerir que o aripiprazol é um fármaco útil e seguro para uso em caso de tiques, com efeito semelhante ao de outros antipsicóticos. Nos estudos que analisaram terapias educacionais não houve uma melhora clínica significativa, especialmente quando comparadas com terapias comportamentais e tratamento farmacológico. O tratamento combinando tanto a TRH quanto a terapia de exposição se mostrou efetivo tanto na terapia individual, quanto na em grupo. Não houve variação estatisticamente significativa na YGTSS quando comparados os dois grupos. Dessa forma, a terapia em grupo pode ser uma alternativa a ser considerada no tratamento de tiques em crianças.

Antipsicóticos, como a olanzapina, não foram avaliados em ECR, apenas em estudos head-to-head, o qual apresenta um baixo potencial comparativo de eficácia. Desse modo, para avaliar sua eficácia, bem como seu perfil de segurança em pacientes pediátricos com ST, são necessários mais estudos.

O uso de ecopipam apresentou importante melhora clínica dos pacientes com tiques, reduzindo tanto tiques vocais quanto motores. Além disso, é uma droga que se mostrou muito bem tolerada na ST, com ausência de quadros neurolépticos comuns em outros antagonistas de

dopamina. Alfa-2-agonistas, como a clonidina e guanfacina são comumente utilizados em crianças com tiques crônicos e até considerados primeira linha para ST³⁶⁻⁴¹. A seleção desses fármacos, ocorre, parcialmente, por conta do seu perfil de efeitos colaterais mais favorável quando comparado com o de antipsicóticos¹³. O estudo analisado nesta revisão²⁰ divergiu de outros achados na literatura, já que concluiu que não houve uma melhora clínica significativa nos pacientes que fizeram uso de guanfacina em relação ao placebo. Porém, esse estudo teve uma amostra de apenas 34 participantes e, dessa forma, pode não apresentar um poder estatístico considerável para concluir a eficácia desse fármaco em caso de tiques crônicos. Outro fármaco que não mostrou melhora clínica significativa na ST em crianças e adolescentes, segundo resultados obtidos nessa pesquisa, foi a N-acetilcisteína. Estudos anteriores concluíram que a N-acetilcisteína apresenta benefício clínico significativo no tratamento de tricotilomania em adultos, no entanto, os mesmos resultados de eficácia não foram observados nas crianças com ST avaliadas na pesquisa de Bloch³⁷.

O uso de 5-LGr propiciou uma melhora clínica significativa em relação ao placebo, além de demonstrar uma eficácia na diminuição dos tiques semelhantes ao que ocorre com o uso de tiaprida. A eficácia da 5-LGr observada nos resultados deste estudo pode estar relacionada às suas múltiplas propriedades farmacológicas e terapêuticas. Estudos pré-clínicos mostraram que essa substância foi capaz de diminuir a afinidade do receptor D2 estriatal e diminuir o nível metabólico de dopamina, enquanto suprimia o comportamento semelhante a tiques em camundongos³⁰.

É importante ressaltar a escassez de evidências para tratamentos alternativos que são frequentemente utilizados para tiques crônicos e ST. A única pesquisa encontrada que avaliou a eficácia da acupuntura foi um estudo head-to-head⁴² em comparação com haloperidol e apresentou baixo impacto de evidências. Não foram encontrados estudos sobre o uso de suplementos dietéticos, vitaminas ou yoga.

Não existe evidência da eficácia da estimulação elétrica transcraniana na diminuição dos tiques em crianças e adolescentes. Apesar de o estudo de Wu et al.²⁹ ter concluído que essa abordagem é segura, não houve uma melhora significativa em relação ao grupo controle. Deve-se considerar também que, além de uma amostra pequena, os pacientes deste estudo continuaram a fazer uso de medicações para os tiques, o que pode explicar a melhora clínica em ambos os grupos - mesmo naquele que não foi submetido à estimulação elétrica transcraniana.

Deve ser observado que a grande eficácia das terapias comportamentais se deu por conta da pesquisa que utilizou ICAT, uma vez que foi o estudo com amostra mais significativa. Apesar da evidência consistente da eficácia de terapias comportamentais e o baixo risco de efeitos adversos associados, as dificuldades em relação ao acesso e restrições financeiras podem impossibilitar a adesão a esse tipo de tratamento. Uma alternativa proposta para essas situações é a psicoterapia domiciliar. Geralmente pouco utilizada na prática, essa abordagem consiste em um vídeo instrucional baseado em treinamento de reversão de hábitos e instruções escritas para serem seguidas pelos pacientes e pais em domicílio⁷. Um estudo concluiu que há melhora clínica significativa dos tiques utilizando vídeos e, apesar de ser uma pesquisa com amostra pequena, essa alternativa se apresenta promissora, especialmente para casos em que não há possibilidade de terapia presencial. Novos estudos são necessários para comprovar a eficácia dessa abordagem.

Transtornos associados são muito comuns na ST e em pacientes com tiques crônicos. Essas condições foram identificadas em 10 dos 13 ensaios clínicos randomizados avaliados nesta revisão, ressalta-se que os três estudos não incluíram comorbidades na análise dos dados.

Nos resultados dessa pesquisa, a terapia psicoeducacional não apresentou melhora quando comparada ao tratamento farmacológico e à terapia comportamental. A abordagem psicoeducacional utiliza estratégias cognitivas comportamentais para trabalhar temas que interfiram na qualidade de vida desses pacientes, como os próprios tiques e a ST, auto estima, escola, raiva, ansiedade. O objetivo é reforçar as estratégias de enfrentamento, reduzir a ansiedade e enfatizar os pontos fortes do paciente⁴³.

Assim, a abordagem escolhida para tratar tiques depende do grau e dos tipos de deficiência⁴. Nesse sentido, uma abordagem comumente utilizada é a terapia comportamental, frequentemente a TRH. No que diz respeito à terapia farmacológica, agonistas alfa-adrenérgicos são indicados como primeira linha, sendo esses a clonidina e guanfacina. Outras opções terapêuticas incluem risperidona, aripiprazol, tetrabenazina, pimozida, haloperidol e flufenazina³.

Algumas limitações devem ser consideradas, principalmente o número de estudos e a amostra de algumas dessas pesquisas, o que diminui a força das evidências e conclusões. Ainda, muitas das intervenções apenas foram estudadas em um ECR de curta duração, com tamanhos de amostra modestos. O número de estudos e o tamanho das amostras foram reduzidos, isso limitou a interpretação, assim há dúvida sobre quais tratamentos são os melhores e a magnitude

de seus efeitos. Muitas intervenções tinham evidências de qualidade baixa. A maioria dos estudos comparou os efeitos pós-tratamento de curto prazo, e, não se sabe exatamente a eficácia de longo prazo da maioria das intervenções.

A maioria dos estudos não relatou mudanças nas condições de comorbidades, focou nas mudanças dos tiques. Dessa forma, não se pode concluir o efeito das intervenções sobre os sintomas de comorbidades relacionadas à ST. Os efeitos adversos não foram considerados em todos os estudos avaliados, impedindo assim uma avaliação crítica mais detalhada acerca dos estudos. Por fim, enquanto houver evidência para apoiar a eficácia de vários tratamentos, lacunas de conhecimento permanecem e ainda há uma grande necessidade de ECR controlados de intervenções para tiques para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo.

5. CONCLUSÃO

Em relação às terapias farmacológicas, o presente estudo identificou benefícios com o uso dos aripiprazol e ecopipam, resultando em melhora clínica na YGTSS-TTS. O Pergolida apresentou discreta melhora dos tiques em relação ao placebo. Os resultados não apontaram benefício no uso da guanfacina, considerado medicamento de primeira linha para o tratamento dos tiques em crianças e jovens, divergindo de outros achados na literatura. De modo semelhante, não foram observadas redução dos tiques quando se avaliou a eficácia da N-acetilcisteína. A TRH mostrou-se discretamente superior à terapia educacional, sendo uma boa alternativa para a redução da severidade dos tiques devido à ausência de efeitos adversos. Em outro estudo, notou-se também que a terapia comportamental e farmacológica (risperidona e aripiprazol), quando comparadas à intervenção psicoeducacional, apresentaram reduções expressivas nos sintomas.

Dada a eficácia semelhante de algumas intervenções comportamentais e farmacológicas, parece razoável considerar as preferências e possibilidades financeiras do paciente na escolha da terapêutica. Outros tratamentos podem se tornar opção quando não há resposta clínica aos tratamentos mais comumente usados. Uma terapia considerada alternativa, o 5-LGr, obteve bons resultados, apresentando benefício semelhante à tiaprida. Considerando que os jovens e seus pais podem buscar tratamentos alternativos, é importante enfatizar que seu uso não é apoiado por nenhuma evidência sólida até o momento. Concluímos que dentre as diversas formas de terapia, mais estudos são necessários para identificar a eficácia e perfil de efeitos adversos dessas intervenções, para assim orientar o melhor método para cada paciente e suas comorbidades.

REFERÊNCIAL BIBLIOGRÁFICO

1. Cox JH, Seri S, Cavanna AE. Sensory aspects of Tourette syndrome. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;88:170-6.
2. Association AP. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: Artmed Editora; 2014.
3. Hallett M. Tourette Syndrome: Update. *Brain & development*. 2015;37(7):651-5.
4. Efron D, Dale RC. Tics and Tourette syndrome. *Journal of paediatrics and child health*. 2018;54(10):1148-53.
5. Whittington C, Pennant M, Kendall T, Glazebrook C, Trayner P, Groom M, et al. Practitioner Review: Treatments for Tourette syndrome in children and young people - a systematic review. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2016;57(9):988-1004.
6. Serajee FJ, Mahbubul Huq AH. Advances in Tourette syndrome: diagnoses and treatment. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62(3):687-701.
7. Singer HS. Tics and Tourette Syndrome. *Continuum*. 2019;25(4):936-58.
8. Johnson KA, Fletcher PT, Servello D, Bona A, Porta M, Ostrem JL, et al. Image-based analysis and long-term clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome: a multisite study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2019;90(10):1078-90.
9. Ganos C, Martino D. Tics and tourette syndrome. *Neurologic clinics*. 2015;33(1):115-36.
10. Malik O, Hedderly T. Childhood tic disorders: diagnosis and management. *Paediatrics and Child Health*. 2018;28(10):445-53.
11. Hirschtritt ME, Dy ME, Yang KG, Scharf JM. Child Neurology: Diagnosis and treatment of Tourette syndrome. *Neurology*. 2016;87(7):e65-7.
12. McGuire JF, Piacentini J, Brennan EA, Lewin AB, Murphy TK, Small BJ, et al. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette Syndrome. *J Psychiatr Res*. 2014;50:106-12.
13. Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders--efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2013;37(6):1162-71.
14. Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People: Recognition and Management. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Leicester (UK)2013.
15. Storch EA, Murphy TK, Geffken GR, Sajid M, Allen P, Roberti JW, et al. Reliability and validity of the Yale Global Tic Severity Scale. *Psychological assessment*. 2005;17(4):486-91.
16. Storch EA, Murphy TK, Fernandez M, Krishnan M, Geffken GR, Kellgren AR, et al. Factor-analytic study of the Yale Global Tic Severity Scale. *Psychiatry Res*. 2007;149(1-3):231-7.
17. Haas M, Jakubowski E, Fremer C, Dietrich A, Hoekstra PJ, Jager B, et al. Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS): Psychometric Quality of the Gold Standard for Tic Assessment Based on the Large-Scale EMTICS Study. *Front Psychiatry*. 2021;12:626459.
18. Sallee F, Kohegyi E, Zhao J, McQuade R, Cox K, Sanchez R, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Demonstrates the Efficacy and Safety of Oral Aripiprazole for the Treatment of Tourette's Disorder in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(9):771-81.
19. Gilbert DL, Murphy TK, Jankovic J, Budman CL, Black KJ, Kurlan RM, et al. Ecopipam, a D1 receptor antagonist, for treatment of tourette syndrome in children: A

randomized, placebo-controlled crossover study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(8):1272-80.

20. Murphy TK, Fernandez TV, Coffey BJ, Rahman O, Gavaletz A, Hanks CE, et al. Extended-Release Guanfacine Does Not Show a Large Effect on Tic Severity in Children with Chronic Tic Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(9):762-70.

21. Costa DLC, Diniz JB, Requena G, Joaquim MA, Pittenger C, Bloch MH, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine Augmentation for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2017;78(7):e766-e73.

22. Gilbert D, Dure L, Sethuraman G, Raab D, Lane J, Sallee F. Tic reduction with pergolide in a randomized controlled trial in children. *Neurology*. 2003;60(4):606-11.

23. Yates R, Edwards K, King J, Luzon O, Evangeli M, Stark D, et al. Habit reversal training and educational group treatments for children with tourette syndrome: A preliminary randomised controlled trial. *Behav Res Ther*. 2016;80:43-50.

24. Dabrowski J, King J, Edwards K, Yates R, Heyman I, Zimmerman-Brenner S, et al. The Long-Term Effects of Group-Based Psychological Interventions for Children With Tourette Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Behav Ther*. 2018;49(3):331-43.

25. Rizzo R, Pellico A, Silvestri PR, Chiarotti F, Cardona F. A Randomized Controlled Trial Comparing Behavioral, Educational, and Pharmacological Treatments in Youths With Chronic Tic Disorder or Tourette Syndrome. *Front Psychiatry*. 2018;9:100.

26. Nissen JB, Kaergaard M, Laursen L, Parner E, Thomsen PH. Combined habit reversal training and exposure response prevention in a group setting compared to individual training: a randomized controlled clinical trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(1):57-68.

27. Singer HS, McDermott S, Ferenc L, Specht M, Mahone EM. Efficacy of Parent-Delivered, Home-Based Therapy for Tics. *Pediatr Neurol*. 2020;106:17-23.

28. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(19):1929-37.

29. Wu WJ, Wang Y, Cai M, Chen YH, Zhou CH, Wang HN, et al. A double-blind, randomized, sham-controlled study of cranial electrotherapy stimulation as an add-on treatment for tic disorders in children and adolescents. *Asian journal of psychiatry*. 2020;51:101992.

30. Zheng Y, Zhang ZJ, Han XM, Ding Y, Chen YY, Wang XF, et al. A proprietary herbal medicine (5-Ling Granule) for Tourette syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2016;57(1):74-83.

31. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association*. 2020;19(2):214-32.

32. Verdellen C, Van De Griendt J, Hartmann A, Murphy T. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *European child & adolescent psychiatry*. 2011;20(4):197-207.

33. Pringsheim T, Okun MS, Muller-Vahl K, Martino D, Jankovic J, Cavanna AE, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19):896-906.

34. Pandey S, Dash D. Progress in Pharmacological and Surgical Management of Tourette Syndrome and Other Chronic Tic Disorders. *The neurologist*. 2019;24(3):93-108.

35. Steeves T, McKinlay BD, Gorman D, Billingshurst L, Day L, Carroll A, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain

stimulation, and transcranial magnetic stimulation. Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie. 2012;57(3):144-51.

36. Scahill L, Sukhodolsky DG, Bearss K, Findley D, Hamrin V, Carroll DH, et al. Randomized trial of parent management training in children with tic disorders and disruptive behavior. J Child Neurol. 2006;21(8):650-6.

37. Bloch MH. Emerging treatments for Tourette's disorder. Current psychiatry reports. 2008;10(4):323.

38. Scahill L, Bitsko R, Visser S, Blumberg S. Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in persons aged 6-17 years-United States, 2007. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2009;58(21):581-5.

39. Singer HS. Treatment of tics and Tourette syndrome. Current treatment options in neurology. 2010;12(6):539-61.

40. Olfson M, Crystal S, Gerhard T, Huang C, Walkup JT, Scahill L, et al. Patterns and correlates of tic disorder diagnoses in privately and publicly insured youth. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2011;50(2):119-31.

41. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. European child & adolescent psychiatry. 2011;20(4):173-96.

42. Xu C, Ze J, Shu-zi C, Da-peng B, Yuan-zheng S. Clinical study on treatment of Tourette's syndrome with acupuncture-Chinese herbs combination. Journal of Acupuncture and Tuina Science. 2003;1(6):15-6.

43. Nussey C, Pistrang N, Murphy T. How does psychoeducation help? A review of the effects of providing information about Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder. Child: care, health and development. 2013;39(5):617-27.

ANEXO 1 - NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA

As normas da revista "Arquivos de neuro-psiquiatria" estão disponíveis em:
<http://arquivosdeneuropsiquiatria.org/instructions-to-authors.php>

ANEXO 2 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO PARA A REVISTA

Pesquisar e-mail

85 de 6.284

Arquivos de Neuro-Psiquiatria - Manuscript ID ANP-2021-0228

Caixa de entrada x

Arquivos de Neuro-Psiquiatria <onbehalf@manuscriptcentral.com>
para mim, jayannebenicio, nickolassouza23, pedrojacksonbenicio, joiramoss

7 de jun. de 2021 21:54

Traduzir mensagem

Desativar para: inglês x

07-Jun-2021

Dear Miss Macedo:

Your manuscript entitled "Treatments for Tourette syndrome in children and young adults: a systematic review" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Arquivos de Neuro-Psiquiatria.

Your manuscript ID is ANP-2021-0228.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/anp-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/anp-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Arquivos de Neuro-Psiquiatria.

Sincerely,
Arquivos de Neuro-Psiquiatria Editorial Office