



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

BÁRBARA ISABEL ROQUE CUNHA FERREIRA

***CRUZAMENTO DE PATOLOGIAS NA
SÍNDROME DE TOURETTE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ LUÍS PIO DA COSTA ABREU
DRA. MARIA CRISTINA JANUÁRIO SANTOS**

Setembro de 2011



Título: Cruzamento de Patologias na Síndrome de Tourette

Autor: Bárbara Isabel Roque Cunha Ferreira

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua Dr. Paulo Quintela, N° 257, 1° N, 3030 Coimbra

Email: barbara.roqueferreira@gmail.com



Ao meu avô Manuel Roque



“A Marquesa de Dampierre na idade de 7 anos foi acometida por movimentos convulsivos das mãos e dos braços... Depois de cada espasmo, os movimentos das mãos tornavam-se mais regulares e melhor controlados até que um movimento convulsivo interrompesse o seu trabalho. Ela sofria de uma superexcitação e vergonha, e os movimentos tornaram-se mais e mais frequentes, sendo ela alvo de reprimendas e punições. Entretanto, logo tornou-se claro que esses movimentos eram involuntários. Os movimentos envolviam os ombros, o pescoço, e a face, e resultavam em contorções e caretas extraordinárias. Com a progressão da doença, os espasmos passaram a envolver a voz e a fala, a jovem dama apresentava estranhos gritos e dizia palavras que não faziam sentido.”

George M. Gilles de la Tourette

*“Estamos, através da forma exterior, a atingir aquilo que é vivenciado interiormente por aquele que observamos. (...)
Exterior e interior são coerentes, estão envolvidos nas mesmas vivências, (...) estão fundidos num só.”*

J. L. Pio Abreu



AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Professor J. L. Pio Abreu, gostaria de expressar todo o meu reconhecimento pelo estímulo, pela confiança manifestada desde o primeiro momento, pelo apoio e pela disponibilidade em todos os momentos da elaboração deste trabalho, pela partilha de saber, pelos sábios conselhos e pela amizade com que sempre me distinguiu.

À minha Co-Orientadora, Dra. Cristina Januário, pelo incentivo na abordagem deste tema, pela cooperação na definição do modo de pesquisa, pela informação disponibilizada, pelas importantes sugestões.

À Dra. Helena Donato, pela preciosa ajuda na pesquisa bibliográfica.

Aos meus pais, por serem o meu exemplo pessoal e profissional, pelas sempre importantes e necessárias observações e por todo o apoio em todos os momentos.

Ao João, pela partilha de ideias, imprescindível, pela aprendizagem em conjunto, por todo o carinho.

À Cristina, pela compreensão, pelo encorajamento, pelas palavras certas.



RESUMO

A Síndrome de Tourette é uma complexa perturbação neuropsiquiátrica, consistindo na presença de múltiplos tiques motores e um ou mais tiques sonoros, tipicamente com início na infância, e com uma duração de pelo menos um ano. Enquadra-se nos distúrbios de movimento hipercinético e, em mais de metade dos casos, os doentes exibem alterações comportamentais, de que a perturbação de défice de atenção com hiperactividade e a perturbação obsessivo-compulsiva são as mais comuns. É uma síndrome rara, embora menos do que até à data considerado, atendendo ao seu diversificado fenótipo, o que faz com que muitos casos fiquem por diagnosticar. A síndrome tem sido entendida como uma alteração nos circuitos cortico-estriado-talamo-corticais com disfunção de vários neurotransmissores, nomeadamente a dopamina, a serotonina e a expressão dos seus transportadores. A etiologia da Síndrome de Tourette parece ser multifactorial e essa etiologia é postulada para um conjunto de outras perturbações neuropsiquiátricas, algumas das quais comórbidas com a Síndrome de Tourette. Neste trabalho faz-se uma revisão bibliográfica sistematizada desta multifacetada síndrome, procurando conhecer as patologias que a cruzam bem como as propostas de explicação para o cruzamento de patologias na Síndrome de Tourette. Conclui-se que o estudo das comorbilidades pode esclarecer melhor a etiopatogenia da síndrome e das perturbações associadas.

Palavras-Chave:

Comorbilidades
Perturbação de défice de atenção com hiperactividade
Perturbação obsessivo-compulsiva
Perturbações da ansiedade
Perturbações da aprendizagem
Perturbações da personalidade
Perturbações do humor
Perturbações do sono
Perturbações globais do desenvolvimento
Síndrome de Tourette



ABSTRACT

Tourette's syndrome is a complex neuropsychiatric disorder, consisting of multiple motor tics and one or more phonic tics, typically beginning in childhood and lasting at least a year. It is included in hyperkinetic movement disorders and, in more than half of the cases, patients exhibit behavioural disorders of which attention deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder are the most common. It is a rare syndrome, although less than has been considered, given its diverse phenotype, which means that many cases remain undiagnosed. The syndrome has been understood as a dysfunction in cortico-striatal-thalamic-cortical circuits with a dysfunction of various neurotransmitters, including dopamine, serotonin and the expression of their transporters. The etiology of Tourette's syndrome appears to be multifactorial and that is postulated for a number of other neuropsychiatric disorders, some of which are comorbid with Tourette's syndrome. In this paper, we make a systematic review of this multifaceted syndrome, trying to identify the diseases that cross Tourette's syndrome as well as the proposals to explain their intersection in Tourette's syndrome. We conclude that the study of comorbidities may clarify the etiology and the pathogenesis of the syndrome and the associated disorders.

Keywords:

Anxiety disorders
Attention deficit hyperactivity disorder
Comorbidities
Learning disorders
Mood disorders
Obsessive-compulsive disorder
Personality disorders
Pervasive developmental disorders
Sleep disorders
Tourette's syndrome



ÍNDICE

Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract	vii
Índice	viii
Lista de Abreviaturas	ix
Índice de Figuras	xi
Índice de Tabelas	xii
I. Introdução	1
II. Objectivos	6
III. Metodologia	7
IV. Resultados e Discussão	9
IV.I. Cruzamento de Patologias na Síndrome de Tourette – Estudos Comparativos de Prevalências	9
IV.II. Síndrome de Tourette e Comorbilidades	15
IV.II.I. Perturbações do Comportamento e da Aprendizagem	15
IV.II.II. Perturbação Obsessivo-Compulsiva e Outras Perturbações da Ansiedade	28
IV.II.III. Perturbações do Humor	42
IV.II.IV. Perturbações do Sono	47
IV.II.V. Perturbações da Personalidade	50
IV.II.VI. Perturbações Globais do Desenvolvimento	52
IV.II.VII. Outras Comorbilidades	54
V. Conclusões	62
VI. Referências	66



LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH – *Adrenocorticotropic Hormone*

APA – *American Psychiatric Association*

CETC – *Cortico-estriado-talamo-corticais*

CNTNAP2 – *Contactin-associated protein 2*

CRF – *Corticotropin-releasing hormone*

CTD – *Classification of Tic Disorders*

D2A1 – Alelo A1 do receptor D2 da dopamina

DRD4 – *Dopamine receptor D4*

DSM-III – *Diagnostic and Statistical Manual Third Edition Text Revision*

DSM-IV-TR – *Diagnostic and Statistical Manual Fourth Edition Text Revision*

DZ – Dizigótico

EEG – *Electroencefalograma*

EII – *Esquizofrenia com início na infância*

EIAdol – *Esquizofrenia com início na adolescência*

EIAdul – *Esquizofrenia com início na idade adulta*

GABA – *Gamma-AminoButyric Acid*

HDC – *L-Histidine Decarboxylase*

5-HT2 – *Type-2 serotonin Receptor*

[¹²³I]β-CIT – [I-123]2[beta]-carbomethoxy-3[beta]-(4-iodophenyl)tropane

ICD-10 – *International Classification of Disease and Related Health Problems 10th Revision*

LCR – *Líquido cefalorraquidiano*

LOC – *Locus de controlo*

MZ – *Monozigótico*

NMDA – *N-Methyl-D-aspartate*



NK – *Natural Killer*

OX2R – *Orexin2/hcrt2*

PA – Perturbação autística

PANDAS – *Pediatric Auto-Imunne Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*

PDA – Perturbação de défice de atenção

PDAH – Perturbação de défice de atenção com hiperactividade

POC – Perturbação obsessivo-compulsiva

PSG – Polissonografia

PTC – Perturbação de Tique Crónico

REM – *Rapid eye movement*

RM – Ressonância Magnética

SCID-II – *Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders*

SERT – *Serotonin Transporter*

SLC6A4 – *Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4*

SLITRK1 – *SLIT and NTRK-like family, member 1*

SNC – Sistema nervoso central

SNS – Sistema nervoso simpático

SPECT – *Single photon emission computed tomography*

SSRI – *Selective serotonin reuptake inhibitor*

ST – Síndrome de Tourette

TSCG – *Tourette Syndrome Classification Group*

WHO – *World Health Organization*

Y-BOCS – *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema ilustrativo da diferença entre os conceitos “obsessão” e “fenómeno sensorial”.....	31
Figura 2 – Esquema ilustrativo do cruzamento da depressão na Síndrome de Tourette.....	44
Figura 3 – Esquema ilustrativo do cruzamento da perturbação bipolar na Síndrome de Tourette.....	46
Figura 4 – Esquema ilustrativo do cruzamento das perturbações do sono na Síndrome de Tourette.....	49
Figura 5 – Esquema ilustrativo do cruzamento da esquizofrenia na Síndrome de Tourette.....	57



ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Cruzamento de Patologias na Síndrome de Tourette – Estudos Comparativos de Prevalências.....	9
Tabela II – Estudos Comparativos de Prevalências – Síntese das prevalências das principais comorbilidades psiquiátricas da Síndrome de Tourette.....	13
Tabela III – Estudos sobre a etiopatogenia do cruzamento das perturbações do comportamento e da aprendizagem na Síndrome de Tourette.....	15
Tabela IV – Estudos sobre a etiopatogenia do cruzamento da perturbação obsessivo-compulsiva e de outras perturbações da ansiedade na Síndrome de Tourette.....	28
Tabela V – Estudos sobre a etiopatogenia do cruzamento das perturbações do humor na Síndrome de Tourette.....	42
Tabela VI – Estudos sobre a etiopatogenia do cruzamento das perturbações do sono na Síndrome de Tourette.....	47



I. INTRODUÇÃO

O neuropsiquiatra francês Georges Gilles de la Tourette descreveu pela primeira vez, em 1885, a "Maladie des tics" (Rickards *et al.*, 2009). A Síndrome de Tourette (ST) é uma perturbação complexa, que se enquadra nos distúrbios do movimento hipercinético, sendo caracterizada pela presença de tiques, que, tipicamente, surgem pelos 8 anos, com um pico na pré-adolescência, e que tendem a desaparecer, em 50% dos casos, aos 18 anos (Kenney *et al.*, 2008). A probabilidade de os rapazes serem afectados é cerca de 5 vezes maior.

A ST é a causa mais comum de tiques (Jankovic *et al.*, 2010) e é mais comum do que previamente pensado (Stern *et al.*, 2005, citado por Cavanna *et al.*, 2009). Vários estudos epidemiológicos têm mostrado que a prevalência da ST se situa entre 0,46% e 1,85% nas crianças e nos adolescentes entre os 5 e os 18 anos (Robertson *et al.*, 2005, citados por Cavanna *et al.*, 2009).

As classificações mais utilizados para a ST são *Diagnostic and Statistical Manual Fourth Edition Text Revision* (DSM-IV-TR), elaborado pela *American Psychiatric Association* (APA), no ano 2000, *International Classification of Disease and Related Health Problems 10th Revision* (ICD-10), pertencente à *World Health Organization* (WHO), datando de 1993, e *Classification of Tic Disorders* (CTD), da autoria de *Tourette Syndrome Classification Group* (TSCG), também de 1993 (Leckman *et al.*, 2006). As três classificações têm em comum os seguintes critérios de diagnóstico: início do quadro clínico na infância, antes dos 21 anos segundo a TSCG e antes dos 18 anos segundo a WHO e a APA; presença de múltiplos tiques motores e um ou mais tiques sonoros; duração do quadro de tiques de pelo menos 1 ano; devem ser excluídos fármacos ou outras doenças que possam estar a provocar o quadro clínico. Como principais diferenças entre os três sistemas, destacam-se: a idade de início (acima mencionada); a WHO e a APA consideram que, durante a evolução da doença, o



intervalo de tempo livre de tiques não poderá ser superior a 2 e 3 meses, respectivamente, enquanto a TSCG não procede a uma definição análoga; finalmente, a TSCG propõe que os tiques devam ser testemunhados por alguém de confiança ou gravados, por exemplo, por vídeo (Cavanna *et al.*, 2009). Segundo a definição da DSM-IV, a ST distingue-se da perturbação de tiques motor ou vocal crónico, da perturbação de tique transitório e da perturbação de tiques sem outra especificação.

Um tique é um movimento ou um som emitido pelo doente, de carácter estereotipado, repentino, rápido, recorrente, sem ritmo e incoercível. Contudo, apesar de irresistível, pode ser suprimido por períodos variáveis de tempo (Kenney *et al.*, 2008), o que permite distingui-lo de outros distúrbios do movimento hiperkinético, como as distonias, por exemplo (Jankovic *et al.*, 2010). Os tiques tendem a exacerbar com a exposição a factores de stress e a diminuir, por exemplo, durante o sono (Kenney *et al.*, 2008). Diz-se que um tique tem um carácter incoercível porque estão descritas premonições, de índole variada, apenas aliviadas pela execução do movimento ou dos tiques sonoros, que tendem a ocorrer em cerca de 90% dos doentes (Kwak *et al.*, 2003). Trata-se do chamado fenómeno sensorial. Como já foi referido, os tiques podem ser motores ou sonoros. Podem, ainda, ser classificados como simples ou complexos. Os tiques motores simples podem passar, eventualmente, despercebidos; envolvem um músculo ou grupo de músculos, podendo ser de tipos diferentes, concretamente, breves (clónicos), mais prolongados assumindo o doente uma postura anormal durante um tempo mais longo (distónicos) ou contínuos como uma contracção isométrica (tónicos). Piscar os olhos é exemplo de tique motor simples clónico; o blefarospasmo exemplifica um tique motor simples distónico; a extensão do membro inferior é um exemplo de tique motor simples tónico (Kenney *et al.*, 2008). Os tiques motores complexos produzem movimentos musculares mais coordenados mimetizando o normal acto motor, mas, porque ocorrem num contexto



impróprio, chamam a atenção; são de referir a copropraxia e a ecopraxia. No que se refere aos tiques sonoros simples, eles são sons que o doente emite e podem, tal como os motores simples, passar despercebidos: a título de exemplo, um doente que tenha como tique respirar ruidosamente pelo nariz (fungar) pode permanecer não diagnosticado da sua ST por se admitir que o faz por hábito ou por ter uma rinite alérgica. Finalmente, os tiques sonoros complexos incluem a repetição de palavras ou frases descontextualizadas, a coprolalia, a ecolalia, a palilalia (DSM-IV). O exame neurológico dos doentes com ST prima, habitualmente, pela normalidade, exceptuando a presença de tiques. Contudo, alguns doentes podem pestanejar um maior número de vezes ou exibir subtis distúrbios oculomotores, designadamente relacionados com os movimentos sacádicos dos olhos (Tulen *et al.*, citados por Jankovic *et al.*, 2010).

A etiologia e a etiopatogenia da ST permanecem desconhecidas, existindo diversas linhas de pesquisa sobre o tema. A ST resulta, muito provavelmente, de uma perturbação nos circuitos cortico-estriado-talamo-corticais (CETC) e mesolímbico, com desinibição motora e do sistema límbico (Leckman *et al.*, 2001, citado por Jankovic *et al.*, 2010). Os tiques e comorbilidades melhoram com a utilização de fármacos inibidores da recaptação da serotonina (SSRI) e antagonistas dos receptores da dopamina, o que, aliado ao conhecimento da elevada densidade de neurónios dopaminérgicos e serotoninérgicos no estriado, sugere o papel da neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica na ST (Albin *et al.*, 2006, citados por Kenney *et al.*, 2008).

Pensou-se que a ST fosse herdada segundo um padrão autossómico dominante, no entanto, a sua etiologia parece ser bem mais complexa. No entanto, têm sido propostos vários loci de susceptibilidade. Uma das principais descobertas em doentes com ST foi a de mutações no gene *SLITRK1*, localizado no cromossoma 13q31.1, apresentando expressão



génica em várias regiões possivelmente envolvidas na ST, como o neocórtex, o tálamo, o estriado, e parece ter um papel importante no crescimento dendrítico. Pensou-se, assim, que poderia explicar a ST e, mais, compreendê-la como uma perturbação do neurodesenvolvimento. Porém, esta mutação parece ser uma causa rara de ST, não tendo sido encontrada em dezenas de doentes com ST (Jankovic *et al.*, 2010). Outra rara causa genética de ST foi descrita por Ercan-Sencicek *et al.* (2010), tendo identificado uma mutação no gene HDC, localizado no cromossoma 15q21-q22 e que codifica a enzima que catalisa a conversão de histidina em histamina; essa mutação foi observada em duas gerações de uma família com uma herança autossómica dominante da ST.

Foi, também, sugerida uma etiopatogenia auto-imune, secundária à produção de auto-anticorpos contra os núcleos da base, em doentes susceptíveis, após uma infecção por streptococcus (PANDAS). No entanto, parece pouco provável que possa ter um papel realmente importante na ST (Jankovic *et al.*, 2010).

Por outro lado, tal como concluíram Alexander *et al.* (2004) no seu estudo, uma perturbação no desenvolvimento pré-natal dependente de androgénios (elevação dos níveis de androgénios) pode estar implicada no desenvolvimento de tiques: porque os tiques são mais frequentes no género masculino e as raparigas com ST parecem ter uma “performance” mais masculina.

Os factores de ordem psicológica têm, também, um papel importante na ST: como se disse, factores de stress podem desencadear ou agravar os tiques.

Para além destas, outras explicações para ST têm sido propostas. A sua etiopatogenia carece, portanto, de mais investigação e reflexão.

A presença de comorbilidades na ST é frequente. A perturbação de défice de atenção com hiperactividade (PDAH), a perturbação obsessivo-compulsiva (POC), as perturbações



disruptivas do comportamento, as perturbações da aprendizagem, as perturbações do humor, as perturbações do sono são as mais frequentemente descritas (Jankovic *et al.*, 2010). Talvez a compreensão do elevado número das diferentes patologias que cruzam a ST possibilite uma maior e melhor compreensão da sua etiopatogenia.

Neste contexto, este trabalho está dividido em cinco partes. Após a introdução do tema, são apresentados os seus objectivos, seguindo-se a metodologia seguida nesta revisão bibliográfica sistematizada na qual se cruzaram as palavras “*Tourette*” AND “*Comorbidities*” e “*tics*” AND “*Comorbidities*”. Na quarta parte do trabalho, são apresentados e discutidos os resultados dessa pesquisa. Na última parte, nas conclusões, é feita uma retrospectiva de forma crítica a todo o trabalho, sublinhando-se alguns dos seus aspectos mais relevantes.



II. OBJECTIVOS

1. Efectuar uma revisão bibliográfica sistematizada do cruzamento de patologias na Síndrome de Tourette;
2. Conhecer as principais patologias psiquiátricas que cruzam a Síndrome de Tourette;
3. Analisar comparativamente as prevalências das entidades comórbidas da Síndrome de Tourette;
4. Apresentar as propostas de explicação da etiopatogenia da Síndrome de Tourette e suas principais comorbilidades.



III. METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa sistemática de artigos publicados nas línguas inglesa, espanhola, francesa e portuguesa, seguindo a estrutura hierárquica dos 5 S conceptualizada por Haynes, que representa uma pirâmide com cinco níveis de organização da evidência. Iniciou-se a pesquisa pelo último nível, *Systems*, e, depois, foi-se descendo na pirâmide: *Summaries*, *Synopses*, *Syntheses* e, por fim, *Studies*. O nível de evidência *Systems* não foi utilizado, por não se encontrar ainda completamente desenvolvido.

Começou-se, assim, por *Summaries*. Neste nível, a pesquisa foi efectuada em **Up-to-Date** e em **DynaMed**: na primeira base de dados, foram encontrados dois artigos e, na segunda, apenas um, quando se efectuou pesquisa com as palavras “*Tourette*” e “*tics*”. Seguidamente, passou-se para o nível de evidência *Synopses* e, efectuando a pesquisa com as mesmas palavras, na base de dados **Evidence Based Medicine** encontrou-se um artigo. Nos níveis supramencionados, não foram encontrados artigos que abordassem especificamente a Síndrome de Tourette e suas comorbilidades.

Passou-se, então, a pesquisar no nível de evidência seguinte, ou seja, *Syntheses*. Esta pesquisa foi realizada nas bases de dados **Cochrane Library** e **Pubmed “Clinical Queries”**. Na primeira, não foram encontrados artigos quando a pesquisa foi efectuada cruzando as palavras “*Tourette*” AND “*Comorbidities*”; “*tics*” AND “*Comorbidities*”. Quando a pesquisa foi realizada apenas com a palavra “*Tourette*”, encontraram-se cinco artigos em *reviews*, cento e setenta e seis em *clinical trials* e um artigo em *other reviews*. Fez-se, ainda, pesquisa apenas com a palavra “*tics*”, encontrando-se cinco artigos em *reviews*, três em *other reviews*, duzentos e trinta e seis em *clinical trials*, um em *methods studies* e um artigo em *technology assessments*. Pesquisou-se, de seguida, na **Pubmed “Clinical Queries”**, tendo sido encontrados sete artigos, quando a pesquisa foi realizada com *Tourette* AND comorbi**,



e catorze artigos, quando a pesquisa foi efectuada segundo a fórmula *systematic [sb] AND (tics OR tic) AND comorbi**. Dos sete primeiros eliminou-se um e dos catorze artigos eliminaram-se quatro por serem repetidos da pesquisa precedente. Finalmente, passou-se para a pesquisa no nível de evidência *Studies*. Fez-se **pesquisa pelo Medical Subject Headings (MeSH) na PubMed**, com o objectivo de detectar os artigos que tivessem diferente sinonímia para o mesmo conceito. Primeiro, pesquisou-se *“Tourette Syndrome” AND “Comorbidity”*: dessa pesquisa resultaram duzentos e dezanove artigos; aplicou-se “limits” para restringir a pesquisa ao período de 1990-2011, tendo sido escolhidos os artigos em inglês, francês, espanhol, português, e, desta pesquisa, resultaram duzentos e doze artigos; foram eliminados os repetidos do nível anterior (cinco artigos), ficando, assim, duzentos e oito artigos. Em seguida, pesquisou-se, com o mesmo método, *“Tics” AND “Comorbidity”* e, extraindo os artigos repetidos (apenas um), ficaram treze.

Uma vez que com a **pesquisa pelo MeSH na PubMed** só é possível aceder aos artigos que já foram indexados, restava, ainda, conhecer os artigos que se encontravam a ser processados. Para tal, fez-se essa pesquisa (dia 17 de Dezembro de 2010), escrevendo *tourette* AND comorbidit** e seleccionaram-se os artigos “supplied by Publisher” e “in process”, tendo sido encontrados quatro artigos.

Foram, ainda, incluídas publicações não resultantes desta pesquisa, mas consideradas relevantes para a análise deste tema.



IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV.I. CRUZAMENTO DE PATOLOGIAS NA SÍNDROME DE TOURETTE – ESTUDOS COMPARATIVOS DE PREVALÊNCIAS

A ST parece ser a via final que une as muitas e diversas patologias, maioritariamente neuropsiquiátricas, que a cruzam. A tabela I sintetiza os 7 artigos, resultantes desta pesquisa bibliográfica sistematizada, que analisam comparativamente as prevalências das comorbilidades neuropsiquiátricas da ST mais abordadas na literatura científica sobre este tema.

Tabela I: Cruzamento de Patologias na Síndrome de Tourette – Estudos Comparativos de Prevalências

Autor	Elementos do Estudo		Características do Estudo	Observações
	Número	Idade		
Cavanna AE <i>et al.</i> (2007)	102	≥16 Anos	Estudo descritivo semiológico.	Perturbações da ansiedade: comorbilidade mais comum neste estudo de doentes com ST, sendo seguidas pela PDAH. POC e perturbações do humor também muito frequentes.
Cavanna AE <i>et al.</i> (2009)	NA ¹	NA ¹	Revisão	Comorbilidades neuropsiquiátricas na ST ocorrem em 90% dos doentes; PDAH e POC são as mais comuns. PDAH encontrada em 60% a 80% e POC em 11% a 80% dos doentes com ST. A depressão, seguida pelas perturbações da personalidade são, também, comuns na ST.
Coffey BJ <i>et al.</i> (2000)	190	– ²	Estudo descritivo semiológico.	Comorbilidades psiquiátricas presentes na quase totalidade dos doentes com ST. A PDAH em particular e as perturbações do comportamento em geral foram as comorbilidades mais prevalentes nos doentes estudados. Perturbações do humor e perturbações da ansiedade também são muito prevalentes.
Comings DE (2001)	NA ¹	NA ¹	Revisão.	Compara as prevalências de várias comorbilidades na ST. As mais comuns são a PDAH e outras perturbações do comportamento e o espectro obsessivo-compulsivo. Perturbações do sono e da aprendizagem são comuns.
Du J <i>et al.</i> (2010)	NA ¹	NA ¹	Revisão.	Num estudo epidemiológico, a PDAH era a comorbilidade mais comum nas crianças dos 6 aos 12 anos. Outras perturbações do comportamento, a POC e outras perturbações da ansiedade bem como as perturbações da aprendizagem também são comuns.
Fernández-Alvarez <i>et al.</i> (2002)	340	– ²	Revisão. Estudo descritivo semiológico.	Considerando todos os casos de perturbação de tiques e a ST em particular, a POC foi a comorbilidade mais prevalente, embora ligeiramente distante da PDAH.
Kano Y <i>et al.</i> (2010)	88	15,2 ³	Estudo descritivo semiológico.	A POC é a comorbilidade mais comum nos doentes com ST estudados: prevalência de 41,6%. A PDAH foi encontrada em 29,2% dos doentes.

¹ Não Aplicável

² Informação Não Fornecida

³ Média



Coffey *et al.* (2000) num estudo de 109 doentes com critérios para ST de acordo com a DSM-III-R verificaram que várias comorbilidades psiquiátricas tinham prevalências elevadas, independentemente da gravidade dos tiques exibidos pelos doentes (94,8% para ST ligeira/moderada versus 100% para ST severa). Portanto, pode considerar-se que essas comorbilidades ocorrem em cerca de 90% dos doentes com ST (Cavanna *et al.*, 2009).

Tem sido sugerido que a PDAH é a comorbilidade mais frequente na ST (Robertson *et al.*, 2006 e Towbin *et al.*, 1993, citados por Cavanna *et al.*, 2009), uma vez que a prevalência desta perturbação psiquiátrica na criança varia entre 2% e 12% (Polanczyk *et al.*, 2007, citados por Cavanna *et al.*, 2009) e na ST a sua prevalência varia entre 60% e 80% (Khalifa *et al.*, 2005 e Zhu *et al.*, 2006, citados por Cavanna *et al.*, 2009).

No estudo de Coffey *et al.* (2000), a PDAH era a segunda perturbação mais prevalente, surgindo logo a seguir às perturbações disruptivas do comportamento (consideradas globalmente, 85% versus 92,9%). Fernández-Álvarez (2002), num estudo de 340 doentes, verificou que 39% tinham também PDAH; desses 340 doentes, naqueles com critérios para ST, a prevalência de PDAH era maior (42%). Wang *et al.*, (2003, citados por Du *et al.*, 2010), num estudo epidemiológico na Tailândia, verificaram que as comorbilidades mais comuns nas crianças com ST em idade pré-escolar eram, em primeiro lugar, a PDAH, seguida pelas perturbações do comportamento auto-lesivas, pela POC e pelas perturbações da aprendizagem.

Segundo Burd *et al.* (2005, citados por Du *et al.*, 2010), as perturbações da aprendizagem são comuns nas crianças com ST: em 5450 doentes com ST, a prevalência observada era de 22,7%. Num estudo recente de Cavanna *et al.* (2007), verificou-se que dos 102 doentes estudados com ST, a PDAH era a segunda comorbilidade mais prevalente (42%).



De acordo com Kano *et al.* (2010), a prevalência de PDAH nos doentes japoneses com ST analisados era de 29,2%, reproduzindo estudos precedentes japoneses.

A prevalência da POC na população em geral ao longo da vida situa-se entre 1,9% e 3,2% (Dinan 1995, citados por Cavanna *et al.*, 2009); na ST, a percentagem de doentes que também exibem a POC varia entre 11% e 80% (Robertson 2000, citados por Cavanna *et al.*, 2009). Fernández-Álvarez (2002), no estudo acima referido de 340 doentes, verificou que 40% tinham também POC; desses 340 doentes, naqueles com critérios para ST, a prevalência de POC era maior (45%). De acordo com Kano *et al.* (2010), as prevalências da POC em vários estudos Norte-Americanos e Europeus variam entre 11% e 80% porque alguns estudos abordam especificamente a POC enquanto outros incluem todas as formas de sintomas obsessivo-compulsivos. No estudo destes autores, numa amostra de doentes com ST do Japão, as prevalências de sintomas obsessivo-compulsivos e POC eram de 41,6% e 21,3%, respectivamente, reproduzindo as prevalências encontradas em estudos precedentes. Sendo as prevalências da POC e da PDAH na ST semelhantes em áreas geográficas tão diferentes, pode admitir-se que a ocorrência dessas comorbilidades não se deve apenas a coincidência.

Num estudo recente de Cavanna *et al.* (2007), verificou-se que dos 102 doentes estudados com ST, as perturbações da ansiedade não-POC eram as mais prevalentes (44%); a POC era observada em 33% dos doentes. No estudo de Coffey *et al.* (2000), com a exceção da fobia social e das fobias específicas, todas as outras perturbações da ansiedade-não POC estavam significativamente representadas nos doentes com ST severa, incluindo a perturbação de pânico (23,2% dos doentes), a agorafobia (39%), a ansiedade de separação (51%), a perturbação da ansiedade generalizada (46% versus 27%). Portanto, neste estudo, a ansiedade de separação era a perturbação da ansiedade mais prevalente e as perturbações da ansiedade consideradas globalmente eram a terceira comorbilidade mais comum nos doentes com ST.



Segundo Burd *et al.* (2005, citados por Du *et al.*, 2010), 40% das crianças com ST vão acabar por apresentar uma perturbação da ansiedade. Corroborando essa ideia, Bloch *et al.* (2006, citados por Du *et al.*, 2010) referem que aproximadamente 30% a 50% das crianças com ST apresentam POC ou vão apresentar essa comorbidade no futuro.

A depressão major é uma perturbação psiquiátrica comum na população em geral, havendo um risco ao longo da vida para esta perturbação de cerca de 10% (Katona *et al.*, 2005, citados por Cavanna *et al.*, 2009); é também comum nos jovens, estimando-se uma prevalência de cerca de 8%, particularmente nas raparigas adolescentes (Winokur *et al.*, 1997, citados por Cavanna *et al.*, 2009). Estudos controlados e não controlados recentes analisados por Robertson *et al.* (2006, citados por Cavanna *et al.*, 2009) permitem concluir que as perturbações do humor (depressão major, perturbação bipolar e perturbação distímica) são comuns na ST, podendo as prevalências variar entre 13% e 76%. No estudo de Coffey *et al.* (2000), as perturbações do humor foram observadas num número elevado de doentes: avaliadas globalmente, estavam presentes em 56% dos doentes com ST ligeira/moderada e em 64,3% dos doentes com ST severa. A depressão major era a perturbação mais comum (49,3% dos doentes com ST ligeira/moderada e 58,9% dos doentes com ST severa), seguida pela perturbação bipolar (14,2% dos doentes com ST ligeira/moderada e 28,6% dos doentes com ST severa). Segundo Burd *et al.* (2005, citados por Du *et al.*, 2010), 40% das crianças com ST vão acabar por apresentar depressão.

Mediante análise de vários estudos, Comings (2001) refere uma prevalência elevada para as perturbações do sono nos doentes com ST, que pode variar entre 20% e 45%. Nesse estudo, outras perturbações consideradas como mais prevalentes eram a PDAH, as perturbações da ansiedade em geral e a POC em particular, as perturbações disruptivas do comportamento (30% a 50% neste estudo) e as perturbações da aprendizagem.



Alguns doentes com ST têm, também, uma perturbação da personalidade. Shapiro *et al.*, (1978, citados por Cavanna *et al.*, 2009) examinaram 36 doentes com ST, dos quais 27 tinham uma perturbação da personalidade. Posteriormente, Robertson *et al.* (1997, citados por Cavanna *et al.*, 2009) analisaram, num estudo controlado, 39 adultos com ST e concluíram que 25 (64%) tinham uma ou mais perturbações da personalidade, comparativamente com apenas 1 dos 34 controlos (6%). As perturbações de personalidade mais encontradas foram: a personalidade borderline, a obsessivo-compulsiva, a paranóide e a evitante, de acordo com os critérios da DSM-III-R. Num estudo recente de Cavanna *et al.* (2007), verificou-se que dos 102 doentes estudados com ST, 15% tinham personalidade esquizotípica, de acordo com os critérios da DSM-IV.

No estudo de Coffey *et al.* (2000), as perturbações globais do desenvolvimento foram observadas num número considerável de doentes: 16,7% dos doentes com ST ligeira/moderada e em 29,6% dos doentes com ST severa.

A tabela II sintetiza as prevalências das patologias mais descritas nos estudos supramencionados.

Tabela II: Estudos comparativos de prevalências – Síntese das prevalências das principais comorbilidades psiquiátricas da Síndrome de Tourette

Principais Comorbilidades	Prevalências
Consideradas globalmente	90% ²
PDAH	40%-80% ¹
Perturbações disruptivas do comportamento	30%-90% ¹
Perturbações da aprendizagem	22,7% ²
POC	11%-80% ¹
Perturbações da ansiedade não-POC	40% ²
Perturbações do humor (global)	13%-76% ¹
Depressão major	49%-59% ¹
Perturbação bipolar	14%-29% ¹
Perturbações do sono	20%-45% ¹
Perturbações da personalidade	15%-64% ¹
Perturbações globais do desenvolvimento	16%-30% ¹

¹Variação ²Média



A hierarquização das prevalências das diversas patologias que cruzam a ST e a definição de qual é a mais comum, particularmente entre a PDAH e outras perturbações do comportamento e a POC e outras perturbações da ansiedade, diferem nos estudos analisados.

No entanto, sendo a PDAH uma das perturbações psiquiátricas mais prevalentes na criança (contrariamente à POC, sobretudo considerada globalmente), e tendo em conta a elevada prevalência de perturbações do mesmo espectro, designadamente as disruptivas do comportamento, comparativamente ao observado para a maioria das perturbações da ansiedade, referir-me-ei, em primeiro lugar, às perturbações do comportamento e da aprendizagem e, em segundo, ao grupo perturbação obsessivo-compulsiva e outras perturbações da ansiedade. O terceiro grupo mais prevalente parece ser o das perturbações do humor, seguido, em prevalências semelhantes, pelas perturbações do sono e pelas perturbações da personalidade e, por último, menos prevalentes, pelas perturbações globais do desenvolvimento. O último grupo, que designei por “outras comorbilidades”, inclui outras patologias que cruzam a ST, mas que os estudos comparativos encontrados nesta pesquisa não analisam, surgindo, portanto, apenas referenciadas em artigos originais.



IV.II. SÍNDROME DE TOURETTE E COMORBILIDADES

IV.II.I. PERTURBAÇÕES DO COMPORTAMENTO E DA APRENDIZAGEM

Este grupo inclui algumas das perturbações habitualmente diagnosticadas na primeira e na segunda infância, que são, de entre todas as patologias que cruzam a ST, talvez as mais prevalentes. A tabela III sintetiza os 16 artigos, resultantes desta pesquisa bibliográfica sistematizada, que analisam a etiopatogenia do cruzamento das perturbações do comportamento e da aprendizagem na ST. Dos 3 últimos artigos referidos na tabela, os 2 primeiros versam mais concretamente sobre as perturbações da aprendizagem e o último analisa as perturbações disruptivas do comportamento. Outros artigos resultantes da pesquisa sistematizada e considerados relevantes na análise do tema “perturbações do comportamento e da aprendizagem na ST” são, também, abordados neste texto, mas, como não se referem concretamente à etiopatogenia, não foram incluídos na tabela III.

Tabela III: Estudos sobre a etiopatogenia do cruzamento das perturbações do comportamento e da aprendizagem

Autor	Elementos do Estudo		Características do Estudo	Observações
	Número	Idade		
Comings DE (2001)	NA ¹	NA ¹	Revisão.	A PDAH é uma perturbação poligénica, envolvendo vários neurotransmissores. Aborda várias explicações para o cruzamento das patologias ST/PDAH.
Knell ER et al. (1993)	584	- ²	Observação analítica: estudo de caso-controlo (338 familiares de 1º grau de 131 doentes com ST e 115 controlos).	A PDAH é parte da expressão pleiotrópica dos genes da ST. Papel dos genes modificadores.
Lit L et al. (2007)	32	17,4±13,9 ³ Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (16 doentes com ST e 16 controlos).	Genes codificadores para células <i>Natural Killers</i> associados a doentes com ST e comorbilidade PDAH.
Ludolph AG et al. (2008)	34	9-17 ⁴ Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (17 doentes com ST e 17 controlos).	Os doentes com ST apresentavam um volume da amígdala do hemisfério esquerdo inferior em comparação com o grupo controlo. Essa variação relaciona-se com a PDAH.
Mathews CA et al. (2006)	208	3-59 ⁴ Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (108 doentes com ST e 28 controlos).	Eventos adversos pré e perinatais podem explicar a etiopatogénese da ST e das suas principais comorbilidades: aumentam o risco para desenvolver PDAH na ST.



Nordstrom EJ <i>et al.</i> (2002)	77	16 dias; Adultos	Estudo experimental (5 ratinhos transgênicos jovens com POC e 4 controles; 33 ratinhos transgênicos adultos com POC e 35 controles).	Referência a outro estudo, no qual se mostrou que a hipoactividade das eferências glutamatérgicas córtico-límbicas causa PDAH.
Pascual-Castroviejo. (2002)	NA ¹	NA ¹	Revisão.	Falência dos sistemas inibitórios corticais motores e actividade anómala dos circuitos paralímbicos nos doentes com PDAH e tiques.
Peterson BS <i>et al.</i> (2000)	142	7-55 ⁴ Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (105 doentes com PTC, POC ou PDAH e 37 controles).	Associação significativa entre os títulos de anticorpos anti-streptococcus beta-hemolítico grupo A e PDAH, condicionando aumento do volume dos núcleos da base.
Peterson BS <i>et al.</i> (2003)	284	6-63 ⁴ Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (154 doentes com ST e 130 controles).	Doentes com ST+PDAH têm aumento dos volumes das áreas corticais dos circuitos cortico-estriado-talamo-corticais. A PDAH não estava associada de forma significativa com os volumes dos núcleos da base.
Stewart SE <i>et al.</i> (2006)	931	- ²	Observação analítica: estudo de caso-controlo (692 familiares de 1º grau de 75 doentes com ST+PDAH, 74 com ST, 41 com PDAH e 49 controles).	A relação entre a ST e a PDAH não é semelhante à que existe entre a ST e a POC.
Sukhodolsky D <i>et al.</i> (2007)	NA ¹	NA ¹	Revisão.	A disfunção nos núcleos da base e no tálamo responsável pela génese dos tiques pode estar na génese de actividade anómala nas regiões corticais-alvo, desencadeando a PDAH. Procura, ainda, esclarecer a melhoria do quadro clínico de PDAH com a idade.
Taylor E. (2009)	NA ¹	NA ¹	Revisão.	Discute a coexistência de tiques na PDAH: certos fármacos utilizados na terapêutica da PDAH podem desencadear tiques.
Yordanova J <i>et al.</i> (2006)	53	9-13 ⁴ Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (14 controles e 39 doentes, dos quais 14 com ST, 14 com PDAH, 11 com ST+PDAH).	Sugere a existência de um modelo interactivo para explicar a comorbilidade PDAH na ST, com aumento das ondas teta espontâneas na PDAH e na ST+PDAH.
Budman CL <i>et al.</i> (1998)	12	10-17 ⁴ Anos	Estudo descritivo semiológico de doentes com ST.	Referência a outros artigos para esclarecimento da etiopatogenia da ST e comorbilidade com comportamento agressivo-impulsivo: disfunção de vários neurotransmissores.
Marsh R <i>et al.</i> (2004)	123	Crianças e Adultos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (56 doentes com ST e 67 controles).	Crianças com ST têm uma perturbação na aprendizagem de hábitos (aprendizagem processual).
Walkup JT <i>et al.</i> (1995)	NA ¹	NA ¹	Revisão.	Perturbações das aptidões escolares estão com frequência associadas à existência de PDAH e não à ST.

¹ Não Aplicável

² Informação Não Fornecida

³ Média±Desvio-Padrão

⁴ Variação



a) Perturbação de Défice de Atenção com Hiperactividade

A ST e a PDAH são caracterizadas por um início na infância, hiperactividade motora e disfunção dos circuitos CETC, partilhando, as duas patologias, de uma falência dos sistemas inibitórios corticais motores (Moll *et al.*, 2001, citados por Pascual-Castroviejo, 2002) – de facto, a ST e a PDAH estão associadas a uma *performance* deficiente no que se refere à realização de tarefas de integração visuo-motoras (Brookshire *et al.*, 1994, e E Schultz *et al.*, 1998, citados por Sukhodolsky *et al.*, 2007).

A PDAH caracteriza-se, com frequência, por sintomas de défice de atenção e de hiperactividade-impulsividade, que devem persistir por pelo menos seis meses. Robertson *et al.* (1988, citados por Walkup *et al.*, 1995) observaram que o início da semiologia sugestiva de PDAH ocorria cerca de 2,5 anos antes do início de uma perturbação de tiques. Spencer *et al.* (2001), num estudo de doentes com PDAH adultos (doentes com PDAH que persistiu na vida adulta) versus controlos, verificaram:

- Um número significativo de adultos com PDAH apresentava perturbação de tiques;
- Dos adultos com PDAH e perturbação de tiques, a média das idades de início dos tiques foi 6,3 anos mais tarde do que a da PDAH: em média aos 5,6 anos para a PDAH e aos 11,9 anos para a perturbação de tiques, reforçando, portanto, a ideia de que a PDAH tem um início mais precoce.

Considerando os doentes com PDAH sem tiques, verificou-se que o início da PDAH ocorria numa idade semelhante à dos doentes com PDAH+tiques: em média aos 5,1 anos. De referir, ainda, que 81% dos adultos com PDAH e perturbação de tiques eram, como esperado, do género masculino.



De acordo com Comings (2001), a PDAH é uma perturbação poligénica que resultará do efeito aditivo de vários genes, envolvendo a dopamina, a norepinefrina, a serotonina, o GABA e outros neurotransmissores, sendo esse modelo consistente com alguns dos conhecimentos actuais, designadamente:

- A maior prevalência de PDAH nos familiares de doentes com PDAH;
- A presença de um vasto espectro de comorbilidades nos doentes com PDAH e seus familiares;
- A relação entre a PDAH e a ST;
- A dificuldade em explicar a PDAH com base num único defeito num neurotransmissor.

No que concerne à relação entre a ST e a PDAH, dos doentes com ST, estima-se que 50% a 80% têm comorbilidade com PDAH, uma percentagem que é 10 a 20 vezes superior à da população em geral; por outro lado, a prevalência de PDAH em familiares de doentes com ST que têm tiques é significativamente maior face à que se observa nos familiares sem tiques. Admite-se, assim, que a ST e a PDAH tenham uma etiopatogenia semelhante, devendo partilhar vários genes. Reforçando estes dados, Comings *et al.* (1984, citados por Knell *et al.*, 1993), referem:

- A PDA com ou sem hiperactividade está presente em 49% a 83% dos doentes com ST;
- Até 50% das crianças com PDAH têm história de tiques (pessoal ou familiar), o que sugere que, em muitos casos, a PDAH e a ST estarão geneticamente relacionadas, podendo a PDAH ser parte da expressão pleiotrópica de genes da ST.



Knell *et al.* (1993), num estudo de caso-controlo, verificaram que dos familiares com ST, 61% tinham PDA e 36% PDAH. Estas percentagens são semelhantes às descritas em vários estudos para os doentes com ST. Nesse mesmo estudo, verificou-se também que dos familiares com perturbação de tique crónico (PTC), 41% apresentavam PDA e 26% PDAH.

Todos os resultados descritos permitem concluir:

- A PDAH é, pois, parte da expressão pleiotrópica dos genes da ST e, quanto maior o grau de expressão sob a forma de tiques, maior o grau de expressão sob a forma de PDA.

De referir, por fim, a constatação de uma prevalência significativamente mais elevada de PDA (26,5%) e PDAH (17,5%) nos familiares dos doentes com ST+PDA(H), o que corrobora as ideias supracitadas. Destes factos pode concluir-se:

- Quando os doentes com ST não têm PDAH, poucos dos seus familiares afectados pela ST têm PDAH porque, muito provavelmente, um ou mais dos genes *modificadores* (de que é exemplo o alelo A 1 do gene codificador para o receptor D2 da dopamina) não estarão presentes.

Curiosamente, em estudos anteriores, mostrou-se que a prevalência desse alelo estava aumentada em doentes com autismo e em alcoólicos (Comings, *et al.*, 1991, citados por Knell, *et al.*, 1993). Como há um aumento significativo dessas comorbilidades e da PDAH nas famílias com ST (Comings *et al.*, 1990, citados por Knell *et al.*, 1993), sugere-se que esse substrato genético tem um papel (ainda que, provavelmente, não major) na etiopatogenia do cruzamento dessas patologias. Ou seja, o alelo D2A1 do receptor D2 pode funcionar como um gene modificador do curso da doença.

Porém, Stewart *et al.* (2006) defendem a ideia de que a ST e a PDAH não estão sempre etiologicamente ligadas (não são sempre fenótipos alternativos de uma base etiológica



comum). Segundo estes autores, a relação entre a ST e a PDAH não é semelhante à que existe entre a ST e a POC dado que a presença de ST sem PDAH num doente não aumenta o risco de PDAH sem ST nos seus familiares e vice-versa. No entanto, quando essas duas patologias coexistem parece haver uma relação entre elas (base etiológica comum). O estudo desses autores avança a ideia de que a POC, particularmente a de início precoce (ver secção IV.II.II), parece ter um papel importante na coexistência de ST+PDAH (prevalência mais elevada de POC nesses doentes). Em contraste, Spencer *et al.* (2001) concluíram, no seu estudo, que a presença de uma perturbação de tiques, e não a PDAH, está associada a uma prevalência mais elevada de POC. Concluem, ainda, que quer a PDAH quer a ST estão associadas a uma prevalência mais elevada de perturbação bipolar.

De qualquer modo, como concluíram Erenberg *et al.* (2006), estudos recentes notam que a PDAH vista nas crianças com ST é semiologicamente semelhante à que é observada nas crianças com PDAH sem ST. E há que ter também em conta que, para a dificuldade de concentração frequentemente observada na ST, concorrem outros factores que não apenas a PDAH, designadamente: a distração induzida pelos próprios tiques e pela coexistência de perturbação de ansiedade ou de psicopatologia obsessivo-compulsiva.

Também Yordanova *et al.* (2006) procuraram esclarecer qual o modelo mais apropriado para compreender o cruzamento das patologias ST e PDAH, tendo, para tal, estudado alterações no EEG, na frequência de ondas teta. Observaram:

- O aumento das ondas teta espontâneas nos doentes com PDAH e ST+PDAH;
- Quanto às ondas geradas após estímulo, as mais precoces (0-200 ms) estavam aumentadas apenas no grupo ST+PDAH e as mais tardias (200-450 ms) aumentavam no grupo PDAH.



Portanto, essas alterações nas ondas tardias e espontâneas são marcadores neurofisiológicos da PDAH. As alterações nas ondas precoces marcam a associação ST+PDAH. Concluíram, assim, que o modelo mais apropriado será o interactivo, ou seja, ST+PDAH é uma entidade nosológica separada manifestada por tiques e PDAH.

Segundo Sukhodolsky *et al.* (2007), a disfunção nos núcleos da base e no tálamo, responsável pela génese dos tiques, pode levar ao surgimento de actividade anómala *arrítmica* nas regiões corticais para onde se projectam essas vias envolvidas na inibição motora e no controlo cognitivo. Essa actividade anómala estaria, assim, associada à PDAH secundária à ST. Isso justificaria a dificuldade de concentração e o aumento do tempo de reacção característicos da PDAH. Tendo em conta que é comum à ST e à PDAH melhorarem o quadro clínico com a idade (ocorre na adolescência em 40% das crianças com PDAH e em 80% das com ST), pode pensar-se que essa melhoria se deve ao aumento da capacidade funcional das regiões frontais corticais (proporcionado pelo aumento da sua mielinização – aumento da substância branca na ST), aumentando, também, o número de interneurónios inibitórios. Ou seja:

- A mobilização compensatória de novas áreas pré-frontais justificaria a redução dos tiques e do quadro semiológico de PDAH com o desenvolvimento da criança.

Tal como apontaram, Stern *et al.* (2000, citados por Pascual-Castroviejo, 2002), a iniciação e a execução de alguns dos comportamentos (impulsivos) que caracterizam a ST podem ser causados por uma actividade anómala dos circuitos paralímbicos. Ludolph *et al.*



(2008) investigaram o envolvimento do sistema límbico na etiopatogenia da ST e da PDAH.

Observaram o seguinte:

- Os doentes com ST tinham um volume da amígdala do hemisfério esquerdo inferior em comparação com o grupo controlo. Essa variação no volume da amígdala não estava relacionada com a gravidade dos tiques, mas sobretudo com a coexistência de sintomas de PDAH.

Pode presumir-se que se associe a uma disfunção do *input* da amígdala para o estriado e córtex frontal. De facto, num estudo experimental, Nordstrom *et al.* (2002) verificaram que a hipoactividade das eferências glutamatérgicas córtico-límbicas causa PDAH. Ainda assim, a explicação para essas variações no volume da amígdala permanece por esclarecer.

Peterson *et al.* (2000) observaram que os doentes com PDAH apresentavam níveis mais elevados de 2 anticorpos anti-streptococcus beta-hemolíticos grupo A: antistreptolisina O e anti-desoxiribonucelase B. Estas associações continuaram a ser significativas depois de controlados os efeitos das comorbilidades POC e perturbação de tiques. Os doentes com níveis de anticorpos mais elevados tinham volumes maiores do putamen e do globo pálido. Das observações acima descritas, concluiu-se:

- Provavelmente a associação da ST a uma etiologia auto-imune resulta do efeito da presença da comorbilidade PDAH.

Porém, nem todos os doentes com ST+PDAH poderão ter a sua etiopatogenia explicada tendo por base esta questão imune: noutra estudo, Peterson *et al.* (2003), verificaram que a PDAH não estava associada de forma significativa aos volumes dos núcleos da base.



Lit *et al.* (2007) procuraram explorar a evidência de estudos precedentes de que pelo menos alguns casos de ST têm mediação imune (PANDAS). Os autores usaram perfis genómicos do sangue periférico de forma a identificar padrões de expressão génica associados à ST. Verificaram o seguinte:

- A sobre-expressão de 14 genes de Células NK distinguia os doentes com ST dos controlos.

Na amostra de 16 doentes em estudo, 8 tinham PDAH e 7 desses 8 (87,5%) estavam associados ao subgrupo NK. Portanto:

- Havia mais doentes com ST+PDAH no subgrupo NK do que seria esperado apenas pelo acaso. Sugere-se, assim, que este padrão de expressão pode estar associado à ST e comorbilidade PDAH.

São necessários mais estudos para averiguar se este padrão de expressão génica corresponde a uma etiologia distinta neste grupo de doentes com ST. As células NK são um componente chave da imunidade inata, sendo primariamente activadas na resposta a infecções e a transformação celular. A relação entre as células NK e a autoimunidade é intrigante, sendo necessária mais investigação para clarificar o seu contributo na etiopatogenia da ST.

Há uma questão que levantou alguma controvérsia: a de saber se a coexistência de tiques na PDAH resulta da medicação utilizada para frenar a hiperactividade. Bloch *et al.* (2009, citados por Taylor, 2009) elaboraram uma meta-análise para comparar os fármacos frenadores da hiperactividade versus placebo. As suas conclusões são claras:

- A quase totalidade dos fármacos frenadores da hiperactividade não aumenta a probabilidade para desenvolver tiques, nem agrava a sua gravidade; de facto,



os agonistas alfa-2 e a atomoxetina mostraram até reduzir os tiques. Já a dexanfetamina acima da dose terapêutica pode desencadear tiques.

Tal como chamam a atenção Mathews *et al.* (2006), a maioria dos estudos que procuram perceber a etiopatogénese da ST estão voltados para a componente genética, mas os estudos com gémeos MZ mostram discordâncias, sugerindo que a genética não é capaz de por si só explicar a ST. Assim, estes autores investigaram se eventos adversos pré e perinatais podem estar na génese da ST e de que modo podem explicar as suas principais comorbilidades. Verificaram o seguinte:

- Quanto maior o número de problemas pré-natais, maior o risco para desenvolver PDAH na ST, o que é compreensível atendendo a que interferem num período crítico do neurodesenvolvimento.

É, pois, de especular que o mesmo resultado possa ser reproduzível para outras perturbações neuropsiquiátricas que não, apenas, as investigadas pelo autor.

b) Perturbações Disruptivas do Comportamento

Como apontam Walkup *et al.* (1995), ao analisar vários estudos precedentes mostra-se que a perturbação disruptiva do comportamento tem uma prevalência elevada em todas as idades dos doentes com ST (comportamento agressivo em 67% dos casos). Concretamente, doentes com ST e história de PDAH tinham maior tendência para perturbação disruptiva do comportamento, sendo que o número e a gravidade desses problemas não se relacionavam com a gravidade dos tiques. Em contraste, num estudo mais recente japonês (Kano *et al.*, 2008), não se encontrou diferença significativa entre os jovens (13,5 Anos \pm 3,7 Anos) com ST, ST+PDAH e ST+POC, no que concerne à prevalência de perturbação disruptiva do



comportamento. Mais, os mesmos autores, tendo concordado com uma prevalência elevada da referida perturbação na ST, encontraram uma correlação positiva entre a maior gravidade dos tiques e a prevalência dessa comorbilidade, contrariando o estudo de Walkup *et al.* (1995).

Budman *et al.* (1998) no seu estudo verificaram que 50% das crianças com ST, PDAH e POC exibiam perturbações disruptivas do comportamento (perturbação do comportamento e perturbação de oposição). Pode compreender-se a razão pela qual essas comorbilidades estão tão frequentemente associadas a comportamentos agressivos-impulsivos:

- Nos comportamentos agressivos e impulsivos estão implicados vários neurotransmissores, com particular destaque para a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, cuja disfunção parece ser transversal às patologias supramencionadas.

Sukhodolsky *et al.* (2003) estudaram jovens dos 7 aos 18 anos, alguns com ST, outros com PDAH, outros com ST+PDAH e outros sem as referidas patologias. Pretendiam comparar a presença de perturbação disruptiva do comportamento nos diferentes grupos de crianças. As conclusões foram as seguintes:

- As crianças com ST sem PDAH não diferiam dos controlos na avaliação feita pelos pais e professores em relação à presença de perturbação disruptiva do comportamento (agressividade);
- As crianças com ST+PDAH tinham, pelo contrário, prevalência mais elevada dessa perturbação de comportamento;
- As crianças com ST+PDAH não diferiam das crianças com apenas PDAH em relação à prevalência dessa perturbação do comportamento.



Sugere-se, assim, que o risco para comportamento agressivo nas crianças com ST se relaciona com a coexistência de PDAH. Como concluíram Erenberg *et al.* (2006):

- Vários estudos mostraram que muitas das perturbações do comportamento (disruptivas) vistas nas crianças com ST são na realidade devidas à PDAH e não à ST (mesmo na presença de tiques de grau severo).

c) Perturbações da Aprendizagem

Alguns estudos mostraram que as perturbações da aprendizagem, concretamente da função cognitiva, estavam, com frequência, associadas à existência de PDAH e não à ST nas crianças com ST+PDAH. Essas perturbações da função cognitiva não correspondiam a polimorfismos de um gene da ST e os familiares de 1º grau dos doentes com ST não tinham risco aumentado para desenvolverem essas perturbações. Admitiu-se, assim, que não haveria uma associação clara entre qualquer perturbação da função cognitiva e a ST (Yeates *et al.*, 1994, citados por Walkup *et al.*, 1995).

Burd *et al.* (2005) verificaram que a PDAH era a comorbilidade mais frequente da ST já que era observada em 57,8% dos doentes que estudaram. Ao analisarem concretamente os doentes com ST e perturbação da leitura (subgrupo cuja percentagem era de 22,7%), encontraram uma percentagem muito elevada (rondando os 80%) da presença da comorbilidade PDAH. Estes resultados permitiram-lhes concluir:

- As perturbações da aprendizagem na ST estão associadas à PDAH.

Será, ainda, interessante abordar, por fim, a análise de Marsh *et al.* (2004):

- Crianças com ST têm uma perturbação na aprendizagem de hábitos (aprendizagem processual);



- O grau dessa perturbação correlaciona-se positivamente com a gravidade dos tiques.

Como o volume do núcleo caudado é menor nas crianças e nos adultos com ST, isso sugere que as funções motora e cognitiva do estriado estão perturbadas nos doentes com ST. Uma função importante do estriado, em particular do estriado dorsal, é a aprendizagem de tarefas, sequências motoras e hábitos (aprendizagem processual), sendo a aprendizagem baseada no hábito. Envolve uma área funcional e anatomicamente distinta da que sustenta a aprendizagem declarativa, a qual consiste na aprendizagem e memória dos factos conscientes, experiências, semântica, e tem por base o lobo temporal medial. A presença de uma perturbação na aprendizagem de hábitos em doentes com ST sugere que esses fragmentos de comportamento não foram concatenados apropriadamente, mas que, ao invés, ocorrem isoladamente, independentemente das normais contigências estímulo-resposta. Assim, os tiques parecem ser o produto de uma disfunção centrada no estriado que predispõe o doente para uma perturbação da aprendizagem e para manifestar comportamentos motores e vocais “fragmentados”.

Pode pensar-se, em suma:

- Dependendo do tipo de perturbação da aprendizagem em causa, assim poderemos afirmar que essa perturbação se deve mais à PDAH ou à ST.

No caso das perturbações das aptidões escolares, de que é exemplo a perturbação da leitura, é compreensível que a sua génese se deva fortemente à PDAH. No entanto, se considerarmos a aprendizagem processual, de aptidões motoras, é plausível que a sua génese dependa fortemente da ST, compreendendo-se a forte correlação da perturbação da aprendizagem processual com a gravidade dos tiques.



IV.II.II. PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA E OUTRAS PERTURBAÇÕES DA ANSIEDADE

A POC é uma das principais patologias que cruzam a ST e ambas apresentam semelhanças comportamentais. A tabela IV sintetiza os 15 artigos, resultantes desta pesquisa bibliográfica sistematizada, que analisam a etiopatogenia do cruzamento da perturbação obsessivo-compulsiva e de outras perturbações da ansiedade na ST. Os 4 últimos artigos referidos na tabela analisam mais em pormenor outras perturbações da ansiedade não-POC. Outros artigos resultantes da pesquisa sistematizada e considerados relevantes na análise deste tema são, também, abordados neste texto, mas, como não se referem concretamente à etiopatogenia, não foram incluídos na tabela IV.

Tabela IV: Estudos sobre a etiopatogenia do cruzamento da perturbação obsessivo-compulsiva e de outras perturbações da ansiedade na Síndrome de Tourette

Autor	Elementos do Estudo		Características do Estudo	Observações
	Número	Idade		
Bloch MH <i>et al.</i> (2008)	2283	- ¹	Meta-análise tendo por base estudos de caso-controlo e estudos de associação de famílias.	Há uma associação significativa entre o alelo 1 de 5-HTTLPR e a POC, em particular nos casos em que existe um início precoce da POC.
Chappell P <i>et al.</i> (1996)	70	13-61 ² Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (41 doentes, dos quais 21 com ST e 20 com POC, e 29 controlos).	Os doentes com ST apresentam níveis de CRF no LCR mais elevados do que os controlos saudáveis e do que os doentes com POC.
Cuker A, <i>et al.</i> (2004)	1	14 Anos	Estudo genético de um caso-clínico.	Uma rapariga com POC severa com t(2;18)(p12;q22). O ponto de quebra cromossómico coincide com o descrito noutros estudos de doentes com POC+tiques.
Hemmings SM <i>et al.</i> (2004)	252	- ¹	Estudo descritivo semiológico de doentes Sul-Africanos com POC; estudo genético do subgrupo de caucasianos Sul-Africanos.	O alelo A7 do receptor da dopamina tipo 4 é encontrado com menor frequência nos doentes caucasianos sul-africanos com POC de início precoce (<15 anos). Um número significativo desses doentes apresentava perturbação de tiques/ST.
Leckman J <i>et al.</i> (1994)	83	13-60 ² Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (52 doentes, dos quais 29 com POC e 23 com ST, e 31 controlos).	Doentes com POC têm níveis mais elevados de oxitocina no LCR, em particular os doentes sem história pessoal ou familiar de tiques.



Mathews CA <i>et al.</i> (2006)	208	3-59 ² Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (108 doentes com ST e 28 controlos).	Investiga se eventos adversos pré e perinatais podem estar na génese da ST e das suas principais comorbilidades: o tabagismo materno durante a gestação é o factor de risco mais importante para POC.
McGrath MJ <i>et al.</i> (2000)	28	Adultos	Estudo experimental (14 ratinhos transgénicos ST+POC e 14 controlos).	No rato-modelo transgénico com ST+POC, há uma hiperactivação das vias eferentes córtico-límbicas, na qual o glutamato tem um papel importante.
Müller-Vahl KR <i>et al.</i> (2005)	28	24-64 ² Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (12 doentes com ST e 16 controlos).	Os neurotransmissores dopamina e serotonina estão envolvidos na etiopatogenia da ST e da POC.
Nordstrom EJ <i>et al.</i> (2002)	77	16 dias; Adultos	Estudo experimental (5 ratinhos transgénicos jovens com POC e 4 controlos; 33 ratinhos transgénicos adultos com POC e 35 controlos).	Base neuronal para POC+ST, na qual os tiques, as obsessões e as compulsões resultam da hiperactividade, mediada pelo glutamato, de projecções córtico-límbicas para vários alvos, nomeadamente o estriado. Maior gravidade dos tiques no género masculino.
Peterson BS <i>et al.</i> (2003)	284	6-63 ² Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (154 doentes com ST e 130 controlos).	O volume do núcleo lenticular era menor nos adultos com ST e nas crianças com ST+POC. As crianças com POC+ST têm risco acrescido de persistência dos tiques na idade adulta.
Verkek AJ <i>et al.</i> (2003)	4	- ¹	Estudo genético de uma família.	O pai e os 2 filhos apresentavam ST+POC e todos tinham uma complexa inserção/translocação cromossómica envolvendo os cromossomas 2 e 7.
Bolton D <i>et al.</i> (2007)	4662 pares de gémeos	6 Anos	Estudo descritivo semiológico em gémeos monozigóticos e dizigóticos.	O cruzamento de patologias ST+POC+Outras perturbações de ansiedade não pode ser apenas explicado por factores genéticos.
Cohen E <i>et al.</i> (2008)	65	9-17 ² Anos	Estudo descritivo semiológico.	Doentes com LOC externo têm um limiar mais baixo para desenvolver uma perturbação de ansiedade perante um estímulo <i>stressante</i> , de que os tiques são exemplo.
Coffey BJ <i>et al.</i> (2000)	190	- ¹	Estudo descritivo semiológico.	Referência a outros artigos para esclarecimento da etiopatogenia da ST e comorbilidade com perturbações da ansiedade não-POC: a gravidade dos tiques correlaciona-se positivamente com o nível de ansiedade.
Stephens RJ <i>et al.</i> (1999)	39	6-14 ² Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (33 doentes com ST e 6 controlos).	A ansiedade de separação é uma comorbilidade comum na ST, na ST+POC, na ST+PDAH. Poderá dever-se à percepção do impacto desses sintomas nas relações com os familiares e pares.

¹ Informação Não Fornecida

² Variação



a) Perturbação Obsessivo-Compulsiva

Leonard *et al.* e Rapoport *et al.* (1992, citados por McGrath, 2000) referem que a ocorrência de ST+POC como comorbilidades é comum, ocorrendo em 40% a 75%. Mathias *et al.* (2009) verificaram no seu estudo que 37,5% dos doentes com POC de início precoce (que consideraram <11 anos) tinham comorbilidade com perturbação de tiques e que a prevalência de perturbação de tiques na POC de início precoce e na de início tardio consideradas em conjunto era de 29%.

Quer a ST quer a POC parecem afectar mais o género masculino, esbatendo-se essa diferença com a idade. Jaisooriya *et al.* (2008) concluíram no seu estudo que os doentes com ST+POC são maioritariamente do género masculino.

Uma das características que essas patologias podem partilhar é o chamado fenómeno sensorial. O fenómeno sensorial corresponde a sensações corporais (tácteis e/ou músculo-esqueléticas) ou psíquicas (uma tensão interior, um sentimento de imperfeição, por exemplo) que precedem o comportamento repetitivo, desaparecendo, habitualmente, após a execução desse comportamento. Neste aspecto parece corresponder aos sintomas obsessivos, que apenas cessam com a realização do comportamento compulsivo. Miguel *et al.* (2000) analisaram o conceito de fenómeno sensorial em doentes com ST, POC e ST+POC. Concluíram que, à semelhança do que outros estudos haviam demonstrado, a presença do fenómeno sensorial é mais comum nos doentes com ST ou POC+ST. Os seus resultados são semelhantes aos encontrados por Leckman *et al.* num estudo em 1994. O fenómeno sensorial é um conceito diferente do de obsessão e está, pois, para a ST como as obsessões para a POC, como esquematizado na figura 1.

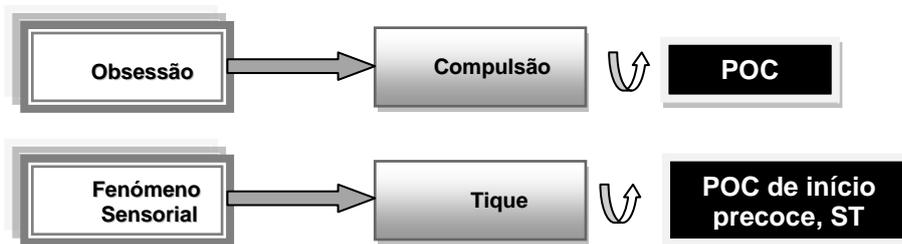


Figura 1. Esquema ilustrativo da diferença entre os conceitos “obsessão” e “fenómeno sensorial”. A obsessão está para a compulsão como o fenómeno sensorial para o tique. O fenómeno sensorial é mais comum nos doentes com ST e nos com POC de início precoce.

Petter *et al.* (1998) analisaram a gravidade e as características dos sintomas obsessivo-compulsivos (segundo a escala de Yale-Brown (Y-BOCS)) em doentes adultos com POC+ST versus POC “pura”. Concluíram:

- Há diferenças semiológicas significativas entre os doentes com POC “pura” e os doentes com POC+ST;
- A fobia de impulsão é a obsessão mais comum na POC “pura”; as compulsões mais comuns na POC “pura” são armazenar e coleccionar;
- Nos doentes com ST+POC, as obsessões mais comuns são as de simetria, as de carácter sexual; a compulsão mais comum é a contagem, dado que o estudo de Cath *et al.* (2001) vem corroborar.

Especula-se que as diferenças se prendam com anomalias nas vias serotoninérgicas no caso da POC “pura” e serotoninérgicas+dopaminérgicas no caso da POC+ST. Será curioso referir, ainda, que nenhum dos doentes com POC “pura” apresentava história de PDAH; em contraste, 62% dos doentes com ST+POC apresentavam essa perturbação. Para Cath *et al.* (2001), o cruzamento ST+POC está associado a taxas mais elevadas de comportamentos repetitivos do que a ST “pura”. Considerando que a gravidade semiológica se relaciona com o maior número de sintomas/sinais, pode admitir-se:



- A ST+POC é uma forma de ST mais severa.

Torna-se, assim, relevante saber se a POC pode englobar, na verdade, doentes com diferenças semiológicas importantes. A este respeito, Janowitz *et al.* (2009) procuraram analisar a importância da definição do que é uma POC de início precoce ou tardio. No seu estudo, os autores concluíram:

- Há associação significativa entre uma idade de início de POC precoce e um risco maior para comorbidades, nomeadamente perturbação de tiques.

Também Nordstrom *et al.* (2002) concluíram que os doentes com ST+POC têm, habitualmente, tiques mais severos no género masculino, início mais precoce do quadro clínico e maior número de tiques. Deve haver, pois, uma base genética, com partilha de um mesmo substrato neurobiológico, a ligar a coexistência num mesmo doente de ST+POC de início precoce, propondo, com base nos resultados do seu estudo, o *cut-off point* de 10 anos para separar POC de início precoce versus POC de início tardio, correspondendo a idade inferior a 10 anos a um risco maior para ST. No entanto, outros autores têm proposto diferentes *cut-off points*.

Por exemplo, Mathias *et al.* (2009) consideraram o *cut-off point* de 11 anos e verificaram no seu estudo que, quanto mais precoce a idade de início da POC, maior a probabilidade para ter perturbação de tiques e fobia social. Também Jaisooriya *et al.* (2003) procuraram discriminar as diferenças fenotípicas entre:

- POC juvenil (considerando o *cut-off point* de <18 anos);
- POC em doentes adultos (>18 anos) com início juvenil (<18 anos);
- POC de início em idade adulta (>18 anos).

Na POC juvenil, o género masculino era o mais atingido e não havia maior prevalência de alguma obsessão/compulsão em particular, o que não contraria as conclusões



acima explicitadas de Petter *et al.* (1998) dado que o estudo deste autor tinha sido realizado com doentes adultos; ainda no grupo de doentes com POC juvenil, era maior a prevalência de PDAH, de perturbação de tiques (ainda que concretamente a ST fosse rara), perturbação dismórfica corporal e depressão major. Na POC em doentes adultos (>18 anos) com início juvenil (<18 anos), destacou-se a menor prevalência da PDAH, podendo representar a melhoria deste quadro clínico com o desenvolvimento, tal como sugeriram Sukhodolsky *et al.* (2003) (ver secção IV.II.I.); neste grupo era também mais elevada a prevalência de fobia social. No grupo POC de início em idade adulta, era menor a prevalência de comorbilidades.

A etiopatogenia do cruzamento da POC na ST não está, ainda, totalmente compreendida. Bolton *et al.* (2007) num estudo com gémeos MZ e DZ de 6 anos concluíram o seguinte:

- Há uma correlação moderada (30% a 70%) entre gémeos MZ isoladamente com POC “pura”, tiques ou perturbação de ansiedade.

E essa correlação é menor no caso dos gémeos DZ. Conclui-se, assim, pela existência de um provável substrato genético. No entanto:

- Quando analisaram a coexistência de POC+tiques, POC+outras perturbações da ansiedade e tiques+perturbação de ansiedade nos gémeos MZ, essa correlação era fraca (inferior a 30%). Ou seja, os factores genéticos não poderão, por si só, explicar esse cruzamento de patologias.

De qualquer modo, estudos de citogenética têm mostrado resultados interessantes. Verkek *et al.* (2003) investigaram uma família na qual o pai apresentava ST+POC, a mãe não tinha ST nem POC e os 2 filhos tinham ST+POC+deficiência mental+atraso do crescimento. O pai e os 2 filhos tinham, em comum, uma complexa inserção/translocação cromossómica



envolvendo os cromossomas 2 e 7: partilhavam uma inserção de 2p21-p23 no cromossoma 7q35-q36. Como as patologias partilhadas por eles eram a ST e a POC, presume-se que esse gene seria o responsável pela ST/POC nos referidos doentes. A coexistência de deficiência mental+atraso de crescimento das crianças seria explicada por outras alterações cromossómicas que as crianças também exibiam e que não se encontravam no pai. A referida inserção no cromossoma 7 interrompe o gene CNTNAP2; as implicações da baixa expressão do referido gene durante o desenvolvimento são difíceis de prever uma vez que a sua função não foi claramente elucidada. No entanto, uma vez que este gene codifica uma proteína membranar justaparanodal e está associada à expressão dos canais de K^+ , o seu défice diminuiria estes canais e, assim, interferiria com a repolarização dos potenciais de acção, gerando as acções e os movimentos involuntários observados na ST. Curiosamente, mutações no referido gene foram encontradas na ataxia episódica (Browne *et al.*, 1994, citados por Verkek *et al.*, 2003).

Cuker *et al.* (2004) descreveram uma rapariga de 14 anos com diagnóstico de POC severa, que tinha t(2;18)(p12;q22). O ponto de quebra cromossómico no cromossoma 18 dessa doente (que é uma região relativamente pobre em genes) coincide com o identificado em dois casos de ST: num deles, com ST+POC, t(7;18)(q22-31;q22); noutro, com perturbação de tique crónica+POC, inv(18)(q21-q22). Estes achados despertam a curiosidade pelas regiões não codificadoras.

No que concerne à hipótese auto-imune (ver secção IV.II.I.), no estudo de Peterson *et al.* (2000), não se detectou associação significativa entre os títulos de anticorpos anti-streptococcus e os diagnósticos POC e perturbação de tiques. Estes achados fazem pensar que as associações previamente descritas de títulos elevados dos referidos anticorpos e ST/POC



foram, na realidade, confundidas pela presença de PDAH. Ainda no mesmo estudo, quando se avaliou o volume dos núcleos da base, eles eram significativamente maiores nos doentes com POC e nos com PDAH. Isto levanta a possibilidade de uma etiopatogenia auto-imune também para a POC, dependendo da susceptibilidade do hospedeiro para essa infecção. Pode supor-se que a razão para isso se deva ao cruzamento frequente da POC de início precoce com a PDAH. Ainda assim, o papel exacto dessa etiopatogenia carece de mais estudo.

Numa tentativa de conhecer as diferenças no volume dos núcleos da base entre crianças e adultos com ST e a sua relação com as comorbilidades, Peterson *et al.* (2003) efectuaram a sua medição com RM de alta resolução:

- Os volumes do núcleo lenticular eram menores nos adultos com ST e nas crianças com ST+POC. Concluíram que esse é um marco importante para a presença de POC e para a persistência de tiques na idade adulta.

Podemos, portanto, admitir que será um marcador da ST no adulto, representando uma falência dos sistemas neuro-reguladores que, então, não permitiram atenuar a gravidade dos tiques durante a adolescência. As crianças com núcleos lenticulares pequenos têm maior probabilidade de tiques mais graves e da sua permanência quando adultas. O diagnóstico de POC na ST estava significativamente associado a volumes menores do putamen, sobretudo nas crianças. Admite-se, assim, que as crianças com POC+ST têm um risco acrescido para a persistência dos tiques.

Tem-se explorado a existência de uma disfunção relacionada com alguns neurotransmissores. Hemmings *et al.* (2004) verificaram que o alelo A7 do DRD4 era encontrado menos frequentemente nos doentes caucasianos sul-africanos com POC de início precoce (para este estudo trata-se de idade <15 anos). Presume-se, assim, que esse



polimorfismo pode ser importante no desenvolvimento de POC, em particular da POC de início precoce. Como essa associação não foi estatisticamente significativa para os doentes afrincânderes estudados, presume-se que o papel do DRD4 no desenvolvimento de POC de início precoce será, contudo, menor. De qualquer modo, neste estudo salienta-se:

- O papel do sistema dopaminérgico no desenvolvimento de POC de início precoce;
- A POC de início precoce é um subgrupo de POC, onde se podem cruzar várias patologias e onde, provavelmente, a dopamina tem um papel importante, aproximando esta entidade clínica da ST.

Bloch *et al.* (2008) investigaram a associação entre os alelos *l* e *s* do transportador da serotonina (5-HTTLPR) na região promotora do SLC6A4 e a existência de POC. Observaram nos estudos de famílias:

- Uma associação significativa entre o alelo *l* e a POC, em particular nos casos em que existe um início precoce da POC.

Tendo em conta que a POC com início na infância tem maior predomínio no género masculino e que a coexistência de PDAH e de uma perturbação de tiques é comum, é provável que a associação da POC com o referido polimorfismo seja também significativa nesses doentes com essas comorbilidades.

Müller-Vahl *et al.* (2005) analisaram, mediante estudos de SPECT, a capacidade de ligação de [¹²³I]β-CIT aos SERT (transportadores da serotonina) em doentes com ST+POC, verificando, o seguinte:

- A menor capacidade de ligação ao SERT está relacionada com o grau da comorbilidade POC.



De facto, em muitos doentes com POC, o SSRI, quando usado isoladamente, tem um efeito moderado: 40%-60% dos doentes respondem, com uma média de melhoria de cerca de 20%-40%. Isso sugere que outros neurotransmissores além da serotonina são importantes na etiopatogenia da POC. Como o bloqueio dopaminérgico se mostrou eficaz em aumentar o efeito terapêutico dos SSRI, sugeriu-se o envolvimento da dopamina. Portanto:

- Os neurotransmissores dopamina e serotonina estarão envolvidos na etiopatogenia da ST e da POC.

McGrath *et al.* (2000) testaram o papel do glutamato na etiopatogenia da ST+POC.

Mostraram o seguinte:

- Esse espectro comportamental, ST+POC, é mediado pela hiperactivação crónica, decorrente da ligação do glutamato sobretudo aos receptores NMDA, das vias eferentes córtico-límbicas para vários alvos, nomeadamente o estriado.

Nordstrom *et al.* (2002) concluíram o mesmo num estudo experimental análogo e recordaram que este modelo é, ainda, reforçado tendo em conta a eficácia terapêutica dos antagonistas 5-HT₂ e da clonidina na POC+ST: de facto, estes fármacos reduzem o *output* de glutamato corticoestriatal e amigdaloesriatal.

Também o papel de algumas hormonas no cruzamento da ST/POC tem sido discutido. O início e a recorrência da ST têm sido associados a contextos emocionais significativos. Nesta linha de pensamento, Chappell *et al.* (1996) investigaram o papel do eixo hipotálamo (CRF)-hipófise (ACTH) na etiopatogenia da ST e da POC, mediante determinação dos níveis de CRF no LCR em doentes com ST, em doentes com POC e em controlos. Obtiveram os seguintes resultados:



- Os doentes com ST tinham níveis de CRF moderadamente mais elevados (mas estatisticamente significativos) do que os controlos saudáveis e do que os doentes com POC.

Uma vez que, quando se realiza uma punção lombar a doentes com ST, eles são mais reactivos a esse estímulo *stressante* do que os controlos e sendo que a integração da resposta ao stress que se verifica no SNC permite a activação de 2 circuitos neuronais (CRF-ACTH e SNS), que a activação de um dos sistemas vai activar o outro e que na ST há aumento dos níveis de CRF, pode presumir-se que os doentes são hipersensíveis a níveis mais baixos de stress.

Leckman *et al.* (1994) estudaram o papel da oxitocina e da vasopressina na ST. Fizeram uma comparação entre os níveis de vasopressina e de oxitocina em doentes com POC, em doentes com ST e em controlos. Os níveis de vasopressina eram semelhantes nos 3 grupos, contrariamente ao observado para a oxitocina: doentes com POC tinham níveis mais elevados, em particular os doentes sem história pessoal ou familiar de tiques. Mais:

- Quanto mais elevados os níveis de oxitocina, maior a gravidade da POC, utilizando a escala de Y-BOCS (em particular, dos comportamentos compulsivos).

Estes achados são compreensíveis, tendo em conta o papel da oxitocina a nível cognitivo, na resposta aos factores de stress e em vários tipos de comportamento.

Este estudo reforça a ideia de que a POC + ST/tiques e a POC “pura” têm, provavelmente, um substrato etiopatogénico diferente, reforçando a necessidade de observar os doentes nessa perspectiva e condicionando uma abordagem terapêutica diferente.



Por fim, recordando o estudo de Mathews *et al.* (2006) (ver secção IV.II.I), os factores ambientais podem ser, também, importantes na etiopatogenia da ST, da POC e do cruzamento das duas:

- Grávidas fumadoras constituem o principal factor de risco para a comorbilidade da ST com a POC (risco 8 vezes superior).

Sendo os núcleos da base sensíveis à hipóxia, e sendo esta o marcador central de sofrimento fetal, é provável que esta possa alterar a expressão de genes e aumentar assim o risco para desenvolver ST. Pode supor-se, assim, que a hipóxia crónica fetal secundária à exposição à nicotina possa aumentar a gravidade dos tiques e o risco de desenvolver a comorbilidade POC.

b) Outras Perturbações da Ansiedade

Stephens *et al.* (1999) observaram que a ansiedade de separação estava presente em 50% das crianças com ST “pura”, em 50% das com ST+PDAH e em 55% das com ST+POC+PDAH. Em 2000, Coffey *et al.* verificaram que todas as perturbações da ansiedade não-POC, com particular destaque para a ansiedade de separação, estavam significativamente associadas à gravidade dos tiques nos doentes com ST. Concluíram, em síntese:

- A ansiedade de separação era a perturbação de ansiedade que melhor permitia prever a gravidade dos tiques.

Talvez se possa questionar: será que as crianças desenvolvem essa patologia pelo receio que os seus sintomas/sinais sejam uma ameaça para o seu relacionamento com as suas figuras de maior vinculação? Se a perturbação da ansiedade de separação corresponde a uma ansiedade excessiva, desproporcionada relativamente à separação daqueles a quem a criança está vinculada e se o grau dessa perturbação se correlaciona positivamente com a gravidade



dos tiques, talvez se possa considerar a hipótese de que o desenvolvimento dessa perturbação resulte do receio por parte da criança de que, por exemplo, os seus pais acabem por gostar menos dela e, até, que a possam abandonar por causa dos tiques, alguns dos quais, como é sabido, são socialmente mais desagradáveis, depreciativos (é o caso da coprolalia, por exemplo).

No mesmo estudo, Coffey *et al.* constataram, também, que a perturbação de pânico, a agorafobia e a ansiedade de separação ocorriam em 50% dos casos. Segundo esses autores, estes dados são consistentes com os já descritos na literatura.

As perturbações da ansiedade na criança com ST podem ser percebidas reflectindo sobre diferentes factos:

- Por um lado, os tiques tendem a melhorar com medicação ansiolítica e as crianças tendem a ter um agravamento dos tiques quando regressam à escola (factor de stress) (Goetz *et al.*, 1992, citados por Coffey *et al.*, 2000);
- Por outro lado, os neurolépticos podem provocar ansiedade como reacção adversa, o que desencadeia/agrava os tiques;
- Levanta-se, também, uma questão intrigante: a de saber se a hiperreactividade do eixo hipotálamo-hipófise pode justificar as perturbações da ansiedade;
- Finalmente, Cohen *et al.* (2008) concluíram que a gravidade da PDAH coexistente, mas não a gravidade dos tiques, estava positivamente correlacionada com sintomas de ansiedade.

A conclusão de Cohen *et al.* (2008) sublinha a premissa: a *gravidade da doença* correlaciona-se positivamente com o número de comorbilidades. De facto, Cohen *et al.* (2008) verificaram também o seguinte:



- A presença de sintomas obsessivo-compulsivos aumenta a prevalência e a gravidade de outras perturbações da ansiedade.

Estes dados reforçam a ideia de que a ST+PDAH+POC de início precoce constitui uma entidade clínica com características particulares.

Nesse mesmo estudo, constatou-se, ainda:

- A PDAH e o LOC contribuem para a gravidade de sintomas de ansiedade: o LOC externo associa-se a maior risco de ansiedade perante um estímulo *stressante*, de que os tiques são, sem dúvida, exemplo.

As crianças com ST e LOC interno ou percepção de maior afecto e autonomia perante os pais têm níveis mais baixos de ansiedade, o que sublinha a importância dos factores psicossociais no cruzamento das perturbações de ansiedade não-POC na ST.



IV.II.III. PERTURBAÇÕES DO HUMOR

A tabela V sintetiza os 5 artigos, resultantes desta pesquisa bibliográfica sistematizada, que analisam a etiopatogenia do cruzamento das perturbações do humor na ST. Outros artigos resultantes desta pesquisa sistematizada e considerados relevantes na análise deste tema são, também, abordados neste texto, mas, como não se referem concretamente à etiopatogenia, não foram incluídos na tabela V.

Tabela V: Estudos sobre a etiopatogenia do cruzamento das perturbações do humor na Síndrome de Tourette

Autor	Elementos do Estudo		Características do Estudo	Observações
	Número	Idade		
Berthier ML <i>et al.</i> (1998)	30	Adultos	Estudo descritivo semiológico.	Referência a outros artigos para esclarecimento da etiopatogenia da ST e comorbilidade perturbação bipolar: disfunção na relação entre os sistemas límbico e extrapiramidal.
Cohen E <i>et al.</i> (2008)	65	9-17 ¹ Anos	Estudo descritivo semiológico.	LOC externo associa-se a maior risco de depressão perante um estímulo <i>stressante</i> , de que os tiques são exemplo.
Robertson MM <i>et al.</i> (2002)	132	≤15 Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (57 doentes ST e 75 controlos).	Os sintomas depressivos nas crianças com ST em relação às crianças sem ST podem dever-se mais a factores ambientais/sociais do que genéticos.
Robertson MM. (2006)	NA ²	NA ²	Revisão.	A etiologia da depressão na ST é multifactorial. Aponta hipóteses para explicar a etiopatogenia da perturbação bipolar e ST.
Wang P <i>et al.</i> (2009)	1	7 Anos	Estudo descritivo semiológico de um caso-clínico de ST+perturbação bipolar.	Referência a outros artigos para esclarecimento da etiopatogenia da ST e comorbilidade perturbação bipolar (genética, neurotransmissores).

¹Variação

²Não Aplicável



a) Depressão Major e Outras Perturbações Depressivas

De acordo com Robertson *et al.* (2006), a depressão major é a complicação mais comum da POC (variando a sua prevalência entre 13% e 75%). A depressão associa-se também frequentemente à maior gravidade dos tiques, às perturbações do sono e à PDAH.

A etiopatogenia do cruzamento das perturbações depressivas na ST parece ser multifactorial. Robertson *et al.* (2002) constataram que as crianças com ST apresentavam mais sintomas depressivos do que os controlos; todavia, esses sintomas depressivos não eram tão severos como numa depressão major, o que permitiu concluir que esse excesso de sintomas depressivos face aos controlos se devia mais a factores ambientais/sociais do que genéticos.

Efectivamente, como analisaram Robertson *et al.* (2006), a ST é uma *condição stressante* (sobretudo se os tiques são moderados a severos) e uma doença estigmatizante, com impacto nas relações interpessoais. Cohen *et al.* (2008), no estudo mencionado na secção IV.II.II, concluíram que a gravidade dos tiques, o grau de PDAH e a presença de LOC externo se correlacionavam fortemente com a presença de sintomas de depressão. De facto, a prevalência da PDAH na ST é elevada e a depressão é uma complicação comum da PDAH.

Importa também referir que é comum nos doentes com ST+depressão major uma história familiar de depressão major, contrariamente ao verificado nos familiares de doentes com ST sem depressão major, o que sublinha a importância dos factores genéticos nalguns doentes com ST e depressão.

Finalmente, os sintomas depressivos na ST podem, também, dever-se a reacções adversas dos fármacos utilizados (neurolépticos, por exemplo).

A figura 2 resume a informação acima descrita, mostrando-se a diversidade de etiologias do cruzamento da depressão na Síndrome de Tourette.

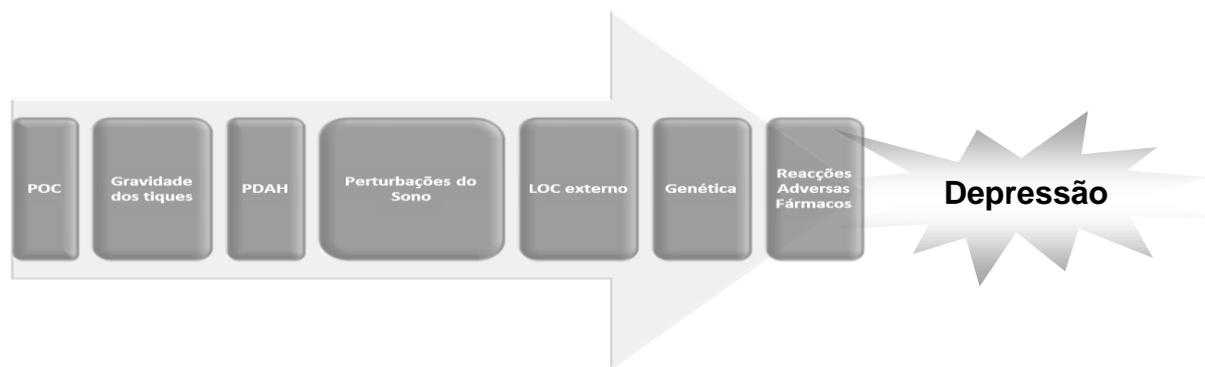


Figura 2. Esquema ilustrativo do cruzamento da depressão na Síndrome de Tourette. Os sintomas depressivos nos doentes com ST resultam mais frequentemente da gravidade dos tiques e da presença de comorbilidades neuropsiquiátricas, com particular destaque para a POC.

b) Episódio Maníaco e Perturbações Bipolares

O episódio maníaco surge, habitualmente, numa idade mais tardia do que a ST.

Volk *et al.* (2007, citados por Wang *et al.*, 2009) estimaram a prevalência da perturbação bipolar ao longo da vida em 5%. Comings *et al.* (1987, citados por Wang *et al.*, 2009) observaram que 19,1% dos doentes com ST apresentavam também história de episódio maníaco; mais tarde, Spencer *et al.* (1995, citados por Wang *et al.*, 2009) determinaram uma prevalência de perturbação bipolar em 28% das crianças com PTC, em 13% das crianças com ST e em 0% das crianças do grupo sem perturbação de tiques.

Kerbeshian *et al.* (1995) concluíram que o risco de desenvolver perturbação bipolar nas crianças, nos adolescentes e nos adultos com ST é 4 vezes mais elevado do que o esperado pelo acaso e que os rapazes com ST têm um risco ainda mais elevado para o desenvolvimento dessa perturbação do que as raparigas. A perturbação bipolar parece ser, portanto, bastante prevalente na ST.

Berthier *et al.* (1998) estudaram 20 adultos com ST+perturbação bipolar, com o objectivo de conhecer as suas características clínicas. Concluíram que 20% dos doentes apresentavam critérios para perturbação bipolar tipo I, com início após a maioridade; desses



doentes, nenhum tinha sintomas psicóticos e alguns exibiam comportamentos autistas. Por outro lado, 17% dos doentes apresentavam critérios para perturbação esquizoafectiva, com início na adolescência ou em adulto jovem.

Observaram, ainda, que 43% dos doentes apresentavam critérios para perturbação bipolar tipo II e a maioria deles tinha iniciado o quadro na adolescência, embora alguns na maioridade. Finalmente, constataram que 20% dos doentes apresentavam critérios para perturbação ciclotímica: quatro com início na adolescência e dois na maioridade.

Os autores observaram, ainda, que a perturbação bipolar nos doentes com ST estava associada a prevalências mais elevadas de outras perturbações psiquiátricas. Nesse estudo, as comorbilidades mais frequentemente relatadas foram, por ordem, a POC (80%), a perturbação de ansiedade generalizada (73%), as perturbações do comportamento alimentar (47%), a perturbação de pânico (40%), a fobia social (40%) e a PDAH (40%). Todos os doentes tinham uma perturbação de personalidade de acordo com a SCID-II, sendo as mais comuns a borderline (62%), a paranóide (54%), a evitante (50%), a dependente (50%) e a obsessivo-compulsiva (50%).

Finalmente, tal como sugerem Biederman *et al.* (1996, citados por Coffey *et al.*, 2000) e Bruun *et al.* (1997, citados por Coffey *et al.*, 2000), é possível que, nalguns casos, os comportamentos de agressividade-impulsividade exibidos pelas crianças com ST (discutidos na secção IV.II.I.) possam corresponder a uma perturbação bipolar subdiagnosticada, tendo em conta que esses comportamentos constituem uma das características da perturbação bipolar juvenil.

Contudo, a etiopatogenia do cruzamento da perturbação bipolar na ST está por esclarecer. Segundo Berthier *et al.* (1998), o cruzamento da perturbação bipolar na ST pode ter na sua base uma disfunção na relação entre os sistemas límbico e extrapiramidal; de facto,

constata-se a presença de episódios maníacos e de perturbação bipolar noutras patologias com envolvimento de estruturas subcorticais, como, por exemplo, a doença de Huntington.

De acordo com Robertson *et al.* (2006), essas patologias partilham a disfunção dos mesmos neurotransmissores, nomeadamente, a serotonina, a noradrenalina, a dopamina.

Por outro lado, a terapêutica com psicoestimulantes utilizada no tratamento da PDAH (mesmo no contexto de doentes com ST+PDAH) pode precipitar episódios maníacos em indivíduos susceptíveis, o que pode, nesta última situação, contribuir para aparente associação da ST à perturbação bipolar.

Mais ainda, tal como sugerem Berthier *et al.* (1998, citados por Wang, 2009), os doentes com perturbação de tiques+perturbação bipolar entram num ciclo vicioso: o prejuízo social/académico dos tiques pode precipitar/perpetuar o episódio maníaco; o impacto nefasto desse episódio sobre as relações interpessoais constitui um factor de stress que gera ansiedade e despoleta os tiques.

A figura 3 sintetiza a informação acima descrita. O cruzamento da perturbação bipolar na Síndrome de Tourette pode ter diferentes etiologias, como indicado.

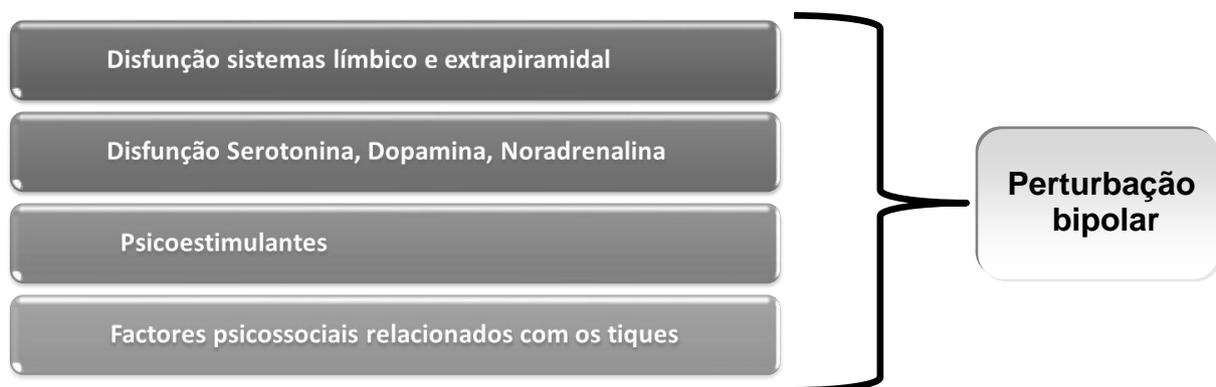


Figura 3. Esquema ilustrativo do cruzamento da perturbação bipolar na Síndrome de Tourette. Tal como observado para o cruzamento dos sintomas depressivos e da depressão major em particular na ST, também a perturbação bipolar tem uma etiologia multifactorial.



IV.II.IV. PERTURBAÇÕES DO SONO

A tabela VI sintetiza os 4 artigos desta pesquisa bibliográfica sistematizada que analisam a etiopatogenia do cruzamento das perturbações do sono na ST.

Tabela VI: Estudos sobre a etiopatogenia do cruzamento das perturbações do sono na Síndrome de Tourette

Autor	Elementos do Estudo		Características do Estudo	Observações
	Número	Idade		
Kirov R <i>et al.</i> (2007)	72	8-16 ¹ Anos	Observação analítica: estudo de caso-controlo (18 doentes com PDAH, 18 com ST e 18 com PDAH+ST; 18 controlos).	O substrato neuronal da ST e da PDAH afecta o padrão de sono nos doentes com as referidas comorbilidades, mas de uma forma independente.
Robertson MM. (2006)	NA ²	NA ²	Revisão.	As perturbações do sono na ST podem estar relacionadas com a presença de depressão.
Taylor E <i>et al.</i> (2006)	NA ²	NA ²	Revisão.	As perturbações do sono na ST podem estar relacionadas com a PDAH.
Thompson MD <i>et al.</i> (2004)	226	— ³	Observação analítica: estudo de caso-controlo (70 doentes com história de perturbação de tiques, perturbação do sono e PDAH, 28 doentes com narcolepsia e 28 doentes com hipersónia primária; 100 controlos).	Mutação Pro10Ser, condicionando uma variante no gene OX2R foi encontrada num doente com ST+PDAH.

¹Variação

²Não Aplicável

³Informação Não Fornecida

As perturbações do sono são um problema comum nos doentes com ST. Robertson *et al.* (2002), num estudo de jovens com ST cuja média de idades era de 11,3 anos, verificaram que 26% tinham pesadelos e 33% sonambulismo. De acordo com o mesmo autor, estas parassónias exibem prevalências semelhantes nos doentes adultos com ST.

A etiologia das perturbações do sono encontradas na ST parece ser multifactorial.

Segundo Taylor (2009), a PDAH está habitualmente associada às perturbações do sono, sendo frequente, nas crianças afectadas pela PDAH, a resistência para ir dormir, a insónia inicial, o sonambulismo, a hipersónia.



Kirov *et al.* (2007) realizaram o primeiro estudo de polissonografia (PSG) em crianças com ST+PDAH, procurando perceber se a PDAH e a ST afectam o padrão de sono de uma forma aditiva ou interactiva. Os achados de PSG demonstraram alterações no padrão de sono que eram específicas para a PDAH e para ST. No caso dos doentes com as duas comorbilidades (ST+PDAH), o padrão de sono era caracterizado por uma combinação aditiva das alterações específicas de cada uma das duas psicopatologias referidas, não tendo existido alterações no padrão de sono que estivessem especificamente ligadas ao cruzamento das duas patologias. Este estudo sugere, assim, que o substrato neuronal da ST e da PDAH afecta o padrão de sono nos doentes com as referidas comorbilidades, mas de uma forma independente (aditiva). A PDAH está primariamente caracterizada por um aumento no sono REM; por outro lado, a ST caracteriza-se por uma menor eficiência do sono e um aumento no índice de despertares nocturnos, decorrentes de uma disfunção no córtex motor e positivamente correlacionados com a gravidade dos tiques. A maior gravidade dos tiques, correspondendo a um grau mais severo de disfunção, predisporia para um maior prejuízo na qualidade do sono, o que, por sua vez, predispõe para a acentuação da gravidade dos tiques durante o dia. Os doentes com ST+PDAH podem exibir ambos os referidos padrões específicos de cada uma das patologias.

Parece, assim, que a ST pode condicionar uma perturbação de sono ou, alternativamente, esta pode ser secundária a outras psicopatologias eventualmente presentes, de que destacaria, também, os sintomas depressivos, tal como apontaram Robertson *et al.* (2006), que, como se viu (secção IV.II.III.), são muito prevalentes nos doentes com ST e nos com ST+PDAH. Os sintomas depressivos poderiam, assim, explicar alguns dos casos de insónia inicial ou de hipersónia. É de especular que as perturbações da ansiedade (com particular destaque para a ansiedade de separação), também elas muito prevalentes na ST (ver

secção IV.II.II.), possam contribuir para algumas das perturbações do sono (por exemplo, pesadelos) exibidas pelas crianças com ST.

Por outro lado, Thompson *et al.* (2004) descrevem um doente com ST+PDAH que apresentava uma mutação Pro10Ser, condicionando uma variante no gene *Orexin2/hcrt2* (OX2R); essa mutação provocava menor resposta aos ligandos desses receptores. Como as perturbações do sono são frequentes nos doentes com ST+PDAH, e tendo em conta o papel dos peptídeos *Orexin2/hcrt2*, expressos a nível hipotalâmico, na regulação do sono, pode apontar-se essa mutação como um factor etiológico possível.

Mick *et al.* (2000, citados por Taylor, 2009) lembraram, também, que a associação entre as perturbações do sono e a PDAH pode, nalguns casos, ser secundária ao efeito da medicação psicoestimulante utilizada.

A figura 4 esquematiza a informação acima descrita, indicando os principais factores etiológicos presentes no cruzamento das perturbações do sono na Síndrome de Tourette.



Figura 4. Esquema ilustrativo do cruzamento das perturbações do sono na Síndrome de Tourette. As perturbações do sono observadas nos doentes com ST podem ser secundárias à ST e/ou a outras patologias que a cruzam. Factores genéticos, factores psicossociais e fármacos foram associados às perturbações do sono, sublinhando a sua etiologia multifactorial.



IV.II.V. PERTURBAÇÕES DA PERSONALIDADE

Diversas perturbações da personalidade podem ser observadas na ST, em prevalências superiores às da população em geral. No seu estudo, Hemmings *et al.* (2004) (ver secção IV.II.II.) mostraram que a personalidade esquizotípica e a personalidade borderline eram significativamente mais frequentes nos doentes estudados com POC de início precoce. Também Berthier *et al.* (1998) (ver secção IV.II.III.), nos doentes que estudaram com ST+perturbação bipolar, encontraram prevalências elevadas para as seguintes perturbações da personalidade: borderline, paranóide, evitante, dependente e obsessivo-compulsiva. Robertson *et al.* (1997, citados, por Cavanna *et al.*, 2007), num estudo controlado de 39 doentes com ST, verificaram que as personalidades esquizóide e esquizotípica estavam presentes em 13% dos doentes e em nenhum dos controlos.

Cavanna *et al.* (2007) analisaram a semiologia esquizotípica em 102 doentes com ST, verificando que 15% desses doentes apresentavam personalidade esquizotípica, o que permitiu concluir que esta perturbação da personalidade é comum na ST. Importa referir que a grande maioria dos doentes do estudo (82%) tinha outras comorbilidades psiquiátricas, o que está de acordo com outros estudos. Nesse estudo, os doentes com ST e semiologia do espectro da POC e outras perturbações da ansiedade apresentavam uma probabilidade maior para características de personalidade esquizotípica. Mais, a personalidade esquizotípica era mais frequente nos doentes com ST+outras comorbilidades psiquiátricas do que nos doentes com ST sem comorbilidades, sugerindo que essa personalidade pode estar associada à presença de outras psicopatologias, particularmente POC e outras perturbações da ansiedade. Pode-se supor que a personalidade esquizotípica partilhe com a ST uma desregulação da actividade dopaminérgica do estriado. Levitt *et al.* (2002, citados por Cavanna *et al.*, 2007) observaram,



num estudo de RM, uma redução do volume do núcleo caudado em doentes com personalidade esquizotípica e nos doentes com ST.

E como compreender o cruzamento na ST das outras perturbações da personalidade supramencionadas? A personalidade obsessivo-compulsiva é um factor de risco para desenvolver POC e esta é uma das perturbações psiquiátricas mais prevalentes nos doentes com ST. As personalidades evitante e dependente são compreensivelmente prevalentes, também pela prevalência elevada das perturbações da ansiedade, consideradas globalmente, na ST. A maior prevalência das personalidades paranóide e esquizotípica pode ser explicada seguindo o raciocínio de Comings *et al.* (1987, citados por Cavann *et al.*, 2007): existe uma relação entre o receio de expressar os tiques e o de estar a ser observado, criticado, reprimido, rejeitado pelos outros, que pode acabar por ser desproporcional à gravidade dos tiques. Os doentes com ST e personalidade esquizóide talvez sejam aqueles com maior risco para as perturbações globais do desenvolvimento que, como se verá adiante, são comorbilidades não raras da ST. Por fim, em relação à personalidade borderline, cuja prevalência na ST é elevada, pelo menos duas explicações poderão ser avançadas. Por um lado, as perturbações do humor são entidades comórbidas comuns da ST e é sabido que existe uma associação entre a perturbação ciclotímica e a personalidade borderline. Por outro lado, tendo em conta que a ST afecta mais o género masculino e que, na personalidade borderline, a indefinição quanto ao género é comum, talvez os androgénios possam ter um contributo importante no cruzamento das duas patologias.

A etiopatogenia do cruzamento das perturbações da personalidade na ST carece, contudo, de mais investigação e reflexão.



IV.II.VI. PERTURBAÇÕES GLOBAIS DO DESENVOLVIMENTO

As perturbações globais do desenvolvimento são comuns na ST (Gadow *et al.*, 2005) e ambas representam uma perturbação do neurodesenvolvimento. Em 1982 Realmuto e Main descreveram pela primeira vez o desenvolvimento de ST numa criança com uma perturbação global do desenvolvimento e os autores entenderam que essa associação se devia ao acaso (Baron-Cohen *et al.*, 1999).

A perturbação autística (PA) é a síndrome prototípica das perturbações globais do desenvolvimento e caracteriza-se por uma perturbação da interacção e da compreensão do *outro*, por um défice na comunicação e por um padrão de interesses e actividades restritos e repetitivos. Tem um início mais precoce do que a ST, caracterizando-se por um curso crónico. A sua etiologia é desconhecida. Como referem Baron-Cohen *et al.* (1999), apesar de perturbações distintas, partilha com a ST várias características: a ecolalia e a palilalia ocorrem em ambas as patologias (embora na PA tenham feições diferentes, atendendo ao nível de desenvolvimento do discurso); comportamentos obsessivo-compulsivos são frequentes em ambas as patologias; nas duas patologias há uma perturbação do comportamento motor, embora na PA essa anomalia seja mais estereotipada.

A etiopatogenia do cruzamento das perturbações globais do desenvolvimento na ST requer mais investigação. Baron-Cohen *et al.* (1999) chamaram a atenção para a dificuldade em distinguir os tiques motores complexos e as estereotípias, sublinhando a importância de observar estas crianças ao longo de um período de tempo alargado por forma a identificar aquelas que têm, de facto, uma perturbação de tiques ou ST, tendo em conta o curso flutuante desta síndrome. Num estudo, Baron-Cohen *et al.* (1999) verificaram que o facto de a ST ser igualmente comum em qualquer perturbação global do desenvolvimento mostra que a ST não está relacionada com a gravidade dessas perturbações na criança.



Outro aspecto curioso são os casos de perturbação global do desenvolvimento reversíveis. Zappella *et al.* (2001) descrevem crianças que, depois de uma gestação sem intercorrências e de um primeiro ano de vida com desenvolvimento normal, entraram em regressão, acabando por desenvolver um comportamento autista. Paralelamente, ou pouco depois, começaram a desenvolver múltiplos tiques motores ou vocais simples e complexos. Com intervenção pedagógica, as crianças recuperaram, tendo desaparecido os comportamentos autistas. A comorbilidade com PDAH estava presente na maioria dos casos, o que reforça a observação de Gadow *et al.* (2005), de que os tiques, particularmente quando em combinação com a PDAH, podem servir como um indicador útil para a presença de uma psicopatologia mais severa. Mas sintomas do espectro do autismo são também comuns noutras patologias que cruzam a ST, tal como determinaram Ivartsson *et al.* (2008), num estudo com 109 crianças com POC: os sintomas do espectro do autismo eram comuns nos doentes com POC estudados. Este ponto releva o frequente cruzamento de várias perturbações psiquiátricas da criança.

O comportamento autista reversível tem sido descrito em outras perturbações globais do desenvolvimento (na Síndrome de Rett, por exemplo), mas desconhece-se a sua etiologia. Talvez possa dever-se à interacção precoce com um ambiente que é adequado para a maioria das outras crianças, mas não para estas. Como apontaram Zappella *et al.* (2001), é curioso o facto de estas crianças, quando expostas a espaços abertos, como um campo, melhorarem o seu comportamento de forma notável. É possível que restrições na interacção física e liberdade de movimento, comuns na sociedade actual, possam privar um neurodesenvolvimento normal em crianças geneticamente susceptíveis. E talvez ocorra algo semelhante na ST, cruzando as duas patologias.



IV.II.VII. OUTRAS COMORBILIDADES

a) Esquizofrenia

O cruzamento da esquizofrenia na ST é um assunto intrigante. A prevalência da esquizofrenia com início na infância (EII) (idade igual ou inferior a 14 anos) é rara: 1 a 2 casos por 100000, segundo Kerbeshian *et al.* (2009). A prevalência da esquizofrenia nas crianças com ST dos dois aos doze anos é de cerca de 8,7% (Kerbeshian *et al.*, 1988, citado por Kerbeshian *et al.*, 2009)).

Ao contrário da ST, a esquizofrenia pode iniciar-se numa faixa mais ampla de idades (DSM-IV, 2000, citada por Kerbeshian *et al.*, 2009), podendo ser divididas em:

- EII;
- EIAdol (início na adolescência, dos 14 aos 18 anos);
- EIAdul (início na idade adulta).

Nicolson e Rapoport *et al.* (1999, citados por Kerbeshian *et al.*, 2009) verificaram que o subgrupo EII se associava a mais comorbilidades, em particular as relacionadas com perturbações do desenvolvimento, com mais anomalias citogenéticas, história familiar de personalidades paranóide e esquizotípica. Reforça-se, portanto, a ideia de que a EII, como outras perturbações psiquiátricas que cruzam a ST, pode estar associada a uma vulnerabilidade neurobiológica a factores agressores durante os períodos críticos do desenvolvimento.

No seu estudo de 399 doentes com ST, Kerbeshian *et al.* (2009) encontraram 10 com esquizofrenia, portanto, uma prevalência de 2,5% (ou seja, excedia os 1% da prevalência de esquizofrenia na população em geral). Como seria de esperar, nesses 10 doentes, a prevalência encontrada de PDAH foi de 70%. Quanto às idades de início, 6 tinham EII (aos 13 anos), 2 tinham EIAdol e 2 tinham EIAdul – todos esses doentes eram do género



masculino. Concluiu-se, assim, que é maior o risco para esquizofrenia nos doentes com ST do género masculino.

De referir, também, que 4 dos doentes (os que tinham EIA_{Adul}) apresentavam, também, sintomas do espectro obsessivo-compulsivo. Os autores constataram que a catatonia estava mais associada à EII e à EIA_{Adol}, ao passo que os sintomas negativos se associavam mais à EIA_{Adul}. A observação destes dados fez os autores pensar que qualquer que seja a etiopatogenia da ST+esquizofrenia não parece que possa ser diferente consoante a idade de início da esquizofrenia porque clinicamente não são muito diferentes. Contudo, fica por explicar a razão pela qual as idades de início podem ser tão amplas.

Outro ponto curioso é o facto de os sintomas catatónicos (como a ecolalia, a palilalia, a ecopraxia, os maneirismos e as estereotípias), quando observados na ST, serem designados por tiques complexos: qual será, na realidade, a fronteira entre a catatonia e os tiques complexos nas crianças? Talvez o excesso de catatonia descrito para a esquizofrenia de início mais precoce possa representar essa dificuldade em distinguir a catatonia dos tiques já que estes são mais prevalentes na criança do que no adulto.

No sentido de perceber se haveria um substrato etiopatogénico comum entre a esquizofrenia e a ST, Müller *et al.* (2002) analisaram 5 doentes que iniciaram ST na infância e EIA_{Adul}. Observaram que sintomas obsessivo-compulsivos são comuns na ST e na esquizofrenia, o que foi recentemente corroborado por Poyurosky *et al.* (2008), que, citando Nechmad *et al.* (2003), indicaram que uma proporção significativa de adolescentes com esquizofrenia exhibe sintomas ou mesmo POC (25%).

No seu estudo, Poyurosky *et al.* (2008) fizeram uma caracterização clínica dos adolescentes esquizo-obsessivos, tendo estudado, para tal, adolescentes com



esquizofrenia+POC e adolescentes só com esquizofrenia. E verificaram que os doentes esquizo-obsessivos apresentavam:

- Um início mais precoce da esquizofrenia;
- Mais perturbações do espectro da POC – tiques, anorexia nervosa, bulimia nervosa, perturbação dismórfica corporal, hipocondria;
- Na maioria dos doentes esquizo-obsessivos (76,2%), os sintomas obsessivo-compulsivos precederam ou apareceram juntamente com o início da esquizofrenia.

Estes resultados reforçam a ideia de que a idade de início mais precoce da esquizofrenia aumenta a probabilidade de os doentes terem outras comorbilidades relacionadas com uma perturbação do neurodesenvolvimento, como perturbações da personalidade, a POC, a PDAH, a ST.

Na reflexão sobre os resultados do seu estudo, Müller *et al.* (2002) salientam a importância dos núcleos da base e do córtex frontal na etiopatogenia do cruzamento da ST e da esquizofrenia. É, de facto, curioso que uma perturbação dos movimentos oculares (sacádicos) possa ser observada nos doentes com ST e nos com esquizofrenia: disfunção na activação do córtex frontal (para activação oculomotora) por vias ascendentes dos núcleos da base (Straube *et al.*, 1997, citados por Müller *et al.*, 2002). Por outro lado, a prevalência elevada da PDAH nos doentes com ST+esquizofrenia reforça a importância de uma disfunção do córtex frontal no cruzamento destas duas patologias.

Outro aspecto interessante é a evidência de que um processo inflamatório (anticorpos contra as *proteínas de choque térmico*) pode estar na génese de alguns casos de esquizofrenia (em particular os com sintomas negativos), sendo de especular que estes doentes tenham maior risco para ST (Müller *et al.*, 2002, citando vários autores).

Por último, há uma concordância entre os gémeos DZ na esquizofrenia de 7% a 10% (Gottesman e Shields, 1982, citados por Müller *et al.*, 2002) e entre os MZ de 50% (Kaufmann *et al.*, 1996, citados por Müller *et al.*, 2002); tal como referem Müller *et al.* (2008), citando vários autores, para a ST os valores são semelhantes (8% a 25% para os DZ e 50% a 70% para os MZ).

Sugere-se, assim, que a genética e os factores ambientais são ambos importantes, o que, de resto, tem sido verificado na compreensão da etiopatogenia do cruzamento de patologias na ST. Por todos estes dados parece que a esquizofrenia, em particular a EII, deveria ser mais vezes lembrada quando se aborda a ST e suas comorbilidades, parecendo haver, pelo menos nalguns pontos, um substrato etiopatogénico comum à ST e a diferentes perturbações psiquiátricas, o que, analisando todos os dados supramencionados, talvez o ponto de união seja uma perturbação do neurodesenvolvimento.

A figura 5 sintetiza os principais pontos em comum, abordados no texto, no que diz respeito à etiopatogenia da esquizofrenia e da ST.

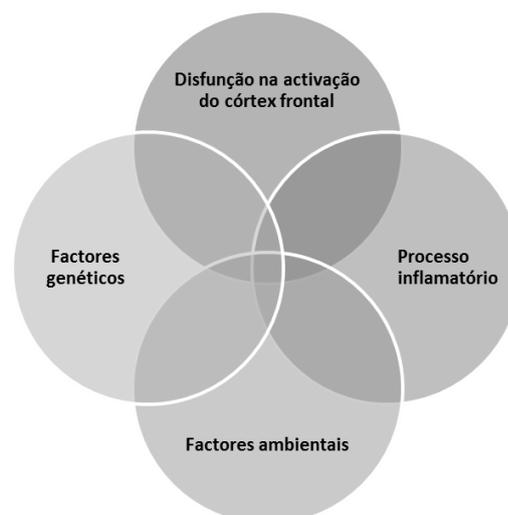


Figura 5. Esquema ilustrativo do cruzamento da esquizofrenia na Síndrome de Tourette. É provável que a etiopatogenia da ST e da esquizofrenia (e do cruzamento das duas patologias) possa ser explicada por um ou mais dos factores etiológicos enunciados, os quais, nalguns casos, tal como ilustrado na figura, estarão interligados.



b) Migraine

Segundo Kwak *et al.* (2003, citados por Barbanti *et al.*, 2004), a prevalência da migraine nos doentes com ST é quatro vezes mais elevada do que na população em geral, o que significa que esta é outra comorbilidade significativa da ST. Barbanti *et al.* (2004) sugerem que na migraine há, também, uma disfunção dos circuitos CETC e, de facto, esta patologia é comum em várias doenças do movimento (em 36,5% dos casos de tremor essencial; em 27,8% dos casos de doença de Parkinson). Os autores esclarecem que os núcleos da base estão activamente envolvidos na modulação da dor e na integração motora e sensorial dos estímulos nociceptivos – permitem coordenar a resposta face a estímulos potencialmente lesivos/de perigo.

Mais, tal como a ST, também a migraine pode ser desencadeada por estímulos intensos/de stress. Como na preparação da fuga/defesa, há, também, a participação do eixo CRF-ACTH-Cortisol, que, como se viu na secção IV.II.II., parece ser hiperreactivo nos doentes com ST, talvez este ponto seja também partilhado pela migraine.

Será interessante acrescentar, por fim, tal como apontaram Jankovic *et al.* (2004), a existência de uma disfunção serotoninérgica na ST e na Migraine, bem como noutras patologias que cruzam a ST, como a POC, o que pode justificar o cruzamento dessas patologias.

c) Cromossomopatias

O cruzamento de algumas cromossomopatias na ST tem sido discutido.

Myers *et al.* (1995), numa população de 425 doentes com Síndrome de Down, verificaram que 5 tinham também ST, obtendo, portanto, uma prevalência de 1,2%, o que não era um valor muito distante da prevalência da ST na população em geral. Assim, concluíram



que não se poderia afirmar um aumento da prevalência da ST na Síndrome de Down e, portanto, não se poderia concluir pela existência de uma relação entre ambas as patologias.

Outras cromossomopatias já tinham sido observadas em doentes com ST: XYY (Merskey, 1974, citado por Myers *et al.*, 1995), monossomia 9p (Taylor *et al.*, 1991, citados por Myers *et al.*, 1995), XXX e mosaicismo 9p (Singh *et al.*, 1982, citado por Myers *et al.*, 1995) e Síndrome do X Frágil (August *et al.*, 1984, citados por Myers *et al.*, 1995).

A Síndrome do X Frágil é a causa mais comum de perturbação da aprendizagem hereditária, afectando 1 em cada 3000 homens e 1 em cada 8000 mulheres (Schneider *et al.*, 2008, citando vários autores) e as perturbações da aprendizagem são, como se viu, comuns na ST. Schneider *et al.* (2008) descreveram 5 doentes do género masculino com Síndrome do X Frágil+Perturbação de tiques. Verificaram que, em média, a idade de início da perturbação de tiques era mais tardia do que a da maioria dos doentes com ST. Nos doentes estudados, os problemas comportamentais mais observados foram o comportamento obsessivo-compulsivo, o défice de atenção, a perturbação autística e as perturbações disruptivas do comportamento (comportamentos auto-lesivos). Como questionaram os autores, sendo a ST quatro vezes mais comum no género masculino, fica a questão: qual o papel do cromossoma X na ST? De facto, sabe-se que a diferença da intensidade das manifestações observadas na Síndrome do X Frágil entre os géneros feminino e masculino se deve ao facto de a mulher ter dois cromossomas X, sendo que um deles é geralmente normal. No entanto, olhando para as prevalências das duas patologias, a ST é mais comum do que previamente pensado nas crianças em idade escolar ao passo que a Síndrome do X Frágil é bem mais rara. A par de outras cromossomopatias, não é impossível que o cruzamento da Síndrome do X Frágil na ST se deva apenas ao acaso (Schneider *et al.*, 2008).



d) Síndrome de Diogenes

Fontenelle *et al.* (2008) descrevem um doente com Síndrome de Diogenes, POC e ST. Um aspecto curioso é que, contrariamente ao habitualmente associado à Síndrome de Diogenes, esse doente não acumulava objectos (concretamente, lixo). Desconhece-se a relação entre a Síndrome de Diogenes e a POC. Fontenelle *et al.* (2008) defendem a existência de uma via final comum entre a Síndrome de Diogenes, a ST e a POC e que a acumulação de lixo não é uma das características fundamentais da referida síndrome.

Talvez se possa pensar, tal como se abordou na secção IV.II.II, que a compulsão armazenar é mais comum na POC “pura”, enquanto outras compulsões são mais comuns na POC que cruza a ST, o que faz pensar num substrato etiopatogénico comum para a ST, a POC e a Síndrome de Diogenes, aproximando-se, portanto, esta síndrome, mais da POC de início precoce.

e) Demência fronto-temporal

A ST pode ser, também, secundária a algumas patologias. Stewart *et al.* (2003) descrevem um doente com demência fronto-temporal que desenvolveu tiques motores e vocais complexos, mimetizando uma ST. Tal como apontaram os autores, trata-se de um caso raro, ainda que modificações no córtex frontal e projecções subcorticais associadas estejam associadas à ST. Salienta-se a importância do córtex frontal no desenvolvimento da ST.

f) Infecções

Outra questão curiosa é a observação de que alguns doentes podem desenvolver a ST secundária a infecções: infecção por streptococcus (Swedo, 1994) e infecção por borrelia (doença de Lyme), como descreveram Riedel *et al.* (1998, citados por Müller *et al.*, 2000).



Estas observações fazem, pois, sugerir que um processo imune infeccioso ou pós-infeccioso pode ter um papel importante na etiopatogenia da ST. Müller *et al.* (2000) descrevem dois doentes com infecção por *mycoplasma pneumoniae* que desenvolveram uma ST. *Mycoplasma pneumoniae* é uma bactéria conhecida por causar infecções extrapulmonares, incluindo do SNC, que podem ocorrer sem semiologia pulmonar acompanhante – pode causar uma encefalite, com lesão dos núcleos da base e distúrbios do movimento (Müller *et al.*, 2000).

Em suma, a ST parece ser mesmo a via final comum de diferentes patologias. E a infecção por vários agentes, incluindo o *mycoplasma*, em indivíduos susceptíveis, pode ser, também, um factor etiológico.



V. CONCLUSÕES

A ST é marcada pela heterogeneidade semiológica. O estudo desta síndrome mostra como são muitas as patologias que a cruzam condicionando, com frequência, uma ampla diversidade de sinais e sintomas, muito além da presença dos tiques. Existem, portanto, várias comorbilidades neuropsiquiátricas na ST e, por isso, a semiologia exibida por doentes diferentes – rotulados pelo nome global de Síndrome de Tourette – pode ser bem diferente. Importa conhecer essas diferenças. O seu conhecimento permite perceber o que separa estes doentes, o que os une, as fronteiras entre muitas patologias neuropsiquiátricas (que não parecem ser estanques) e seguramente que esse conhecimento beneficiará a forma de abordagem e terapêutica destes doentes.

Um exemplo particularmente interessante é o da perturbação obsessivo-compulsiva: ainda que todos os doentes tenham em comum os pensamentos intrusivos que tentam neutralizar pela compulsão, quando se procede a uma análise comparativa dos sintomas obsessivo-compulsivos ou da idade em que tiveram início, observa-se como a perturbação obsessivo-compulsiva afecta doentes com uma fenomenologia própria, com comorbilidades particulares e, provavelmente, com um substrato etiopatogénico com subtilezas próprias. De facto, viu-se que a POC de início precoce era a que mais se associava à ST e que esses doentes se *afastavam* um pouco dos com POC “pura” pelos sintomas obsessivo-compulsivos apresentados. O estudo do cruzamento da POC na ST permitiu, assim, dar mais um passo na compreensão da etiopatogenia não só da ST como, também, da POC. Esta conclusão pode ser, ainda, extraída da análise de outras perturbações descritas, das quais citaria outras patologias pouco abordadas na literatura no que diz respeito ao cruzamento com a ST, como, por exemplo, a migraine, a esquizofrenia e outras. A propósito da esquizofrenia, fica a questão



intrigante de saber o que separa os sintomas catatónicos dessa perturbação psiquiátrica dos tiques motores complexos da ST.

Das patologias que cruzam a ST, a perturbação de défice de atenção com hiperactividade e as perturbações do comportamento e da aprendizagem talvez sejam as perturbações psiquiátricas que mais frequentemente a cruzam. As tentativas de explicação da PDAH são variadas, mas, na sua maioria, exploram mais os factores genéticos do que os ambientais. Contudo, estes não serão menos importantes na etiopatogenia da PDAH: como foi abordado, há uma correlação positiva entre os eventos adversos pré-natais e o desenvolvimento da PDAH. E levanta-se a questão: poderão os eventos adversos pré, neo e perinatais explicar a ST e outras perturbações psiquiátricas, algumas das quais também comórbidas com a ST?

Outro aspecto curioso a propósito do cruzamento da PDAH com a ST é o seguinte: é comum nas duas patologias o quadro clínico melhorar com a idade, o que talvez se deva à mobilização compensatória de novas áreas pré-frontais. Este, a par de outros dados, sublinha a importância de outras regiões (neste caso, o córtex frontal), além dos núcleos da base, na etiopatogenia do cruzamento da PDAH na ST, reforçando o papel dos circuitos cortico-estriado-talamo-corticais.

Sendo as perturbações do sono comuns na PDAH e sendo esta patologia uma comorbilidade tão frequente na ST, não será de estranhar que as perturbações do sono sejam também prevalentes na ST. Por outro lado, sendo os sintomas depressivos e as perturbações da ansiedade comuns nos doentes com ST, é de supor que também eles concorram para a maior prevalência das perturbações do sono na ST.

No que concerne às perturbações do humor, sublinharia a etiologia multifactorial dos sintomas depressivos: a gravidade dos tiques e a coexistência de POC ou PDAH são factores



de risco importantes, mas os factores psicossociais, como o LOC, não são menos importantes. No que diz respeito à perturbação bipolar, o seu cruzamento com a ST pode dever-se a uma perturbação da relação entre os sistemas límbico e extrapiramidal, concorrendo para esta ideia o cruzamento dos episódios maníacos noutras patologias com envolvimento de estruturas subcorticais, como, por exemplo, a doença de Huntington. Tal como assinalado acima, também este dado permite pensar na importância de outras regiões (neste caso, o sistema límbico), além dos núcleos da base, como causa para o cruzamento de patologias na ST.

O cruzamento de várias perturbações da personalidade na ST não será de estranhar tendo em conta o elevado número de perturbações psiquiátricas que cruzam a ST às quais se associam perturbações da personalidade tais como a personalidade evitante e as perturbações da ansiedade, a personalidade esquizóide e as perturbações globais do desenvolvimento, entre outras.

A propósito das perturbações globais do desenvolvimento, o cruzamento desse grupo de perturbações na ST vem reforçar a ideia de que a ST é uma afecção do neurodesenvolvimento.

Por fim, gostaria de destacar as interessantes e relevantes descrições de doentes com ST secundária a infecções com atingimento do SNC. Se as manifestações neuropsiquiátricas secundárias à infecção por streptococcus (PANDAS) têm sido frequentemente analisadas para várias patologias (ST, Coreia de Sydenham), o mesmo não se poderá dizer em relação a outras infecções, de que destacaria a por *mycoplasma pneumoniae*. A compreensão do seu tropismo para o SNC poderá contribuir para a compreensão do papel das doenças infecciosas na génese da ST.

Até este ponto parece que a compreensão da Síndrome de Tourette torna necessária a reflexão sobre as patologias que a cruzam, o que pressupõe mais investigação sobre as novas



perguntas que surgem de cada novo resultado. A reflexão sobre o cruzamento de patologias na ST possibilita, por um lado, aprofundar a compreensão da sua etiopatogenia e, por outro, não encará-la tão-só como uma perturbação motora. Porque, na grande maioria dos casos, ela é, na verdade, a via final do cruzamento de uma perturbação motora e de uma ou mais perturbações psiquiátricas, sendo que estas perturbações psiquiátricas podem interferir na qualidade de vida do doente de uma forma pelo menos tão pesada como a presença dos tiques.



VI. REFERÊNCIAS

1. Fontes Consultadas da Pesquisa Bibliográfica Sistematizada

Barbanti P, Fabbrini G (2004) Migraine and Tourette syndrome. *Arch Neurol* 606-7; author reply 607

Baron-Cohen S, Mortimore C, Moriarty J, Izaguirre J, *et al.* (1999) The prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in children and adolescents with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 40(2):213-8

Baron-Cohen S, Scahill VL, Izaguirre J, Hornsey H, *et al.* (1999) The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: a large scale study. *Psychol Med* 29(5):1151-9

Berthier ML, Kulisevsky J, Campos VM (1998) Bipolar disorder in adult patients with Tourette's syndrome: a clinical study *Biol Psychiatry* 43(5):364-70

Biederman J, Newcorn J, Sprich S (1991) Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 148(5):564-77

Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Sen S, Dombrowski P, *et al.* (2008) Association of the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive disorder: systematic review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B(6):850-8

Bolton D, Rijdsdijk F, O'Connor TG, Perrin S, *et al.* (2007) Obsessive-compulsive disorder, tics and anxiety in 6-year-old twins. *Psychol Med* 37(1):39-48

Budman CL, Bruun RD, Park KS, Olson ME (1998) Rage attacks in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 59(11):576-80.



Burd L, Freeman RD, Klug MG, Kerbeshian J (2005) Tourette Syndrome and learning disabilities. *BMC Pediatr.* 1;5:34

Cath DC, Spinhoven P, van Woerkom TC, van de Wetering BJ, *et al.* (2001) Gilles de la Tourette's syndrome with and without obsessive-compulsive disorder compared with obsessive-compulsive disorder without tics: which symptoms discriminate? *J Nerv Ment Dis* 189(4):219-28

Cavanna AE, Robertson MM, Critchley HD (2007) Schizotypal personality traits in Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Neurol Scand* 116(6):385-91

Cavanna AE, Servo S, Monaco F, Robertson MM (2009) The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 21(1):13-23

Chappell P, Leckman J, Goodman W, Bissette G, *et al.* (1996) Elevated cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor in Tourette's syndrome: comparison to obsessive compulsive disorder and normal controls. *Biol Psychiatry* 39(9):776-83

Coffey BJ, Miguel EC, Biederman J, Baer L, *et al.* (1998) Tourette's disorder with and without obsessive-compulsive disorder in adults: are they different? *J Nerv Ment Dis* 186(4):201-6

Coffey BJ, Biederman J, Smoller JW, Geller DA, *et al.* (2000) Anxiety disorders and tic severity in juveniles with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(5):562-8

Cohen E, Sade M, Benarroch F, Pollak Y, *et al.* (2008) Locus of control, perceived parenting style, and symptoms of anxiety and depression in children with Tourette's syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 17(5):299-305



Comings DE (2001) Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 931:50-83

Cuker A, State MW, King RA, Davis N, *et al.* (2004) Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22. *Am J Med Genet A* 130A(1):37-9

Du JC, Chiu TF, Lee KM, Wu HL, *et al.* (2010) Tourette syndrome in children: an updated review. *Pediatr Neonatol* 51(5):255-64

Erenberg G (2005) The relationship between tourette syndrome, attention deficit hyperactivity disorder, and stimulant medication: a critical review. *Semin Pediatr Neurol* 12(4):217-21

Fernández-Alvarez E (2002) [Comorbid disorders associated with tics] *Rev Neurol.* 34 Suppl 1:S122-9

Fontenelle LF (2008) Diogenes syndrome in a patient with obsessive-compulsive disorder without hoarding. *Gen Hosp Psychiatry.* 30(3):288-90

Gadow KD, DeVincent CJ (2005) Clinical significance of tics and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with pervasive developmental disorder. 20(6):481-8

Greenlee MW. (2008) Amygdalar volume alterations in children with Tourette syndrome: are they due to ADHD comorbidity? *Dev Med Child Neurol.* 50(7):485



Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJ, et al. (2004) Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 128(2):175-82

Ivarsson T, Melin K (2008) Autism spectrum traits in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD). *J Anxiety Disord.* 22(6):969-78.

Jaisoorya TS, Janardhan Reddy YC, Srinath S (2003) Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder?—Findings from an Indian study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 12(6):290-7

Jaisoorya TS, Reddy YC, Srinath S, Thennarasu K (2008) Obsessive-compulsive disorder with and without tic disorder: a comparative study from India. *CNS Spectr.* 13(8):705-11

Jankovic J (2010) Tourette syndrome

Janowitz D, Grabe HJ, Ruhrmann S, Ettelt S, et al. (2009) Early onset of obsessive-compulsive disorder and associated comorbidity. *Depress Anxiety.* 26(11):1012-7

Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Spector I, et al. (2008) Rage attacks and aggressive symptoms in Japanese adolescents with tourette syndrome. *CNS Spectr.* 13(4):325-32

Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Scahill L (2010) Association between Tourette syndrome and comorbidities in Japan *Brain Dev.* 32(3):201-7

Kerbeshian J, Burd L, Klug MG (1995) Comorbid Tourette's disorder and bipolar disorder: an etiologic perspective. *Am J Psychiatry* 152(11):1646-51



Kerbeshian J, Peng CZ, Burd L (2009) Tourette syndrome and comorbid early-onset schizophrenia. *J Psychosom Res.* 67(6):515-23

Kirov R, Kinkelbur J, Banaschewski T, Rothenberger A (2007) Sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, tic disorder, and comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry.* 48(6):561-70

Knell ER, Comings DE (1993) Tourette's syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for a genetic relationship. *J Clin Psychiatry* 54(9):331-7

Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell PB, *et al.* (1994) Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder. Comparison with Tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 51(10):782-92

Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, Pauls DL, *et al.* (1994) "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette' syndrome. *Am J Psychiatry* 151(5):675-80

Lit L, Gilbert DL, Walker W, Sharp FR (2007) A subgroup of Tourette's patients overexpress specific natural killer cell genes in blood: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 144B(7):958-63

Ludolph AG, Pinkhardt EH, Tebartz van Elst L, Libal G, *et al.* (2008) Are amygdalar volume alterations in children with Tourette syndrome due to ADHD comorbidity? *Dev Med Child Neurol.* 50(7):524-9



Marsh R, Alexander GM, Packard MG, Zhu H, *et al.* (2004) Habit learning in Tourette syndrome: a translational neuroscience approach to a developmental psychopathology. *Arch Gen Psychiatry.* 61(12):1259-68

Mathews CA, Bimson B, Lowe TL, Herrera LD, *et al.* (2006) Association between maternal smoking and increased symptom severity in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry.* 163(6):1066-73

Mathias MA, Diniz JB, Shavitt RG, Torres AR, *et al.* (2009) Early onset obsessive-compulsive disorder with and without tics. *CNS Spectr* 14(7):362-70

McGrath MJ, Campbell KM, Parks CR, Burton FH, *et al.* (2000) Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Res.* 15;877(1):23-30

Miguel EC, do Rosário-Campos MC, Prado HS, do Valle R, *et al.* (2000) Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 61(2):150-6; quiz 157

Müller N, Riedel M, Förderreuther S, Blendinger C, *et al.* (2000) Tourette's syndrome and mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Psychiatry* 157(3):481-2

Müller N, Riedel M, Zawta P, Günther W, *et al.* (2002) Comorbidity of Tourette's syndrome and schizophrenia--biological and physiological parallels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 26(7-8):1245-52

Müller-Vahl KR, Meyer GJ, Knapp WH, Emrich HM, *et al.* (2005) Serotonin transporter binding in Tourette Syndrome. *Neurosci Lett.* 385(2):120-5



Myers B, Pueschel SM (1995) Tardive or atypical Tourette's disorder in a population with Down syndrome? *Res Dev Disabil* 16(1):1-9

Nordstrom EJ, Burton FH (2002) A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychiatry*. 7(6):617-25, 524

Pascual-Castroviejo I(2002) [Comorbid disorders of the attention deficit with hyperactivity disorder] *Rev Neurol* 35(1):11-7

Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill , *et al.* (2000) Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57(4):364-72

Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, *et al.* (2003) Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 60(4):415-24

Petter T, Richter MA, Sandor P (1998) Clinical features distinguishing patients with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder from patients with obsessive-compulsive disorder without tics. *J Clin Psychiatry* 59(9):456-9

Poyurovsky M, Faragian S, Shabeta A, Kosov A (2008) Comparison of clinical characteristics, comorbidity and pharmacotherapy in adolescent schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 159(1-2):133-9



Robertson MM, Banerjee S, Eapen V, Fox-Hiley P (2002) Obsessive compulsive behaviour and depressive symptoms in young people with Tourette syndrome. A controlled study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 11(6):261-5

Robertson MM (2006) Mood disorders and Gilles de la Tourette's syndrome: An update on prevalence, etiology, comorbidity, clinical associations, and implications. *J Psychosom Res*. 61(3):349-58

Schneider SA, Robertson MM, Rizzo R, Turk J, *et al.* (2008) Fragile X syndrome associated with tic disorders. *Mov Disord*. 15;23(8):1108-12

Spencer TJ, Biederman J, Faraone S, Mick E, *et al.* (2001) Impact of tic disorders on ADHD outcome across the life cycle: findings from a large group of adults with and without ADHD. *Am J Psychiatry*. 158(4):611-7

Stephens RJ, Sandor P (1999) Aggressive behaviour in children with Tourette syndrome and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 44(10):1036-42

Stewart JT, Williams LS (2003) Tourette's-like syndrome and dementia *Am J Psychiatry*. 160(7):1356-7

Stewart SE, Illmann C, Geller DA, Leckman JF (2006) A controlled family study of attention-deficit/hyperactivity disorder and Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 45(11):1354-62



Sukhodolsky DG, Scahill L, Zhang H, Peterson BS, et al. (2003) Disruptive behavior in children with Tourette's syndrome: association with ADHD comorbidity, tic severity, and functional impairment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 42(1):98-105

Sukhodolsky DG, Leckman JF, Rothenberger A, Scahill L (2007) The role of abnormal neural oscillations in the pathophysiology of co-occurring Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 16 Suppl 1:51-9

Taylor E (2009) Sleep and tics: problems associated with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48(9):877-8

Thompson MD, Comings DE, Abu-Ghazalah R, Jereseh Y, et al. (2004) Variants of the orexin2/hcrt2 receptor gene identified in patients with excessive daytime sleepiness and patients with Tourette's syndrome comorbidity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 129B(1):69-75

Verkerk AJ, Mathews CA, Joosse M, Eussen BH, et al. (2003) CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Genomics*. 82(1):1-9

Walkup JT, Scahill LD, Riddle MA (1995) Disruptive behavior, hyperactivity, and learning disabilities in children with Tourette's syndrome. *Adv Neurol* 65:259-72

Wang PW, Huang MF, Yen CF, Huang RR (2009) Diagnosis and treatment of comorbidities of Tourette's syndrome and bipolar disorder in a 10-year-old boy. *Kaohsiung J Med Sci*. 25(11):608-12



Yordanova J, Heinrich H, Kolev V, Rothenberger A (2006) Increased event-related theta activity as a psychophysiological marker of comorbidity in children with tics and attention-deficit/hyperactivity disorders. *Neuroimage*. 15;32(2):940-55.

Zappella M. (2002) Early-onset Tourette syndrome with reversible autistic behaviour: a dysmaturational disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 11(1):18-23

Zhu Y, Leung KM, Liu PZ, Zhou M (2006) Comorbid behavioural problems in Tourette's syndrome are positively correlated with the severity of tic symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*. 40(1):67-73

2. Outras Referências

Alexander GM, Peterson BS (2004) Testing the prenatal hormone hypothesis of tic-related disorders: gender identity and gender role behavior. *Dev Psychopathol* 16(2):407-20

DSM-IV-TR: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª edição, Texto Revisto

Ercan-Sencicek *et al.* (2010) L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 362;20

Kenney C *et al.* (2008) Tourette's Syndrome. *Am Fam Physician*. 77(5):651-658, 659-660

Kwak C *et al.* (2003) Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord*. 18(12):1530-3

Leckman, J *et al.* (2006) Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Tourette Syndrome. Advances in Neurology*. 99:1-16.



Pio-Abreu JL (2009) Introdução à Psicopatologia Compreensiva. 5ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian

Rickards H, Cavanna AE. (2009) Gilles de la Tourette: the man behind the syndrome. J Psychosom Res. 2009 Dec;67(6):469-74.