



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

José Carlos Domingues dos Santos Saraiva
Estimulação Cerebral Profunda na
Síndrome Gilles de la Tourette

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

José Carlos Domingues dos Santos Saraiva
Estimulação Cerebral Profunda na
Síndrome Gilles de la Tourette

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurocirurgia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Rui Manuel Cardoso Vaz**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Sinapse**

março, 2012

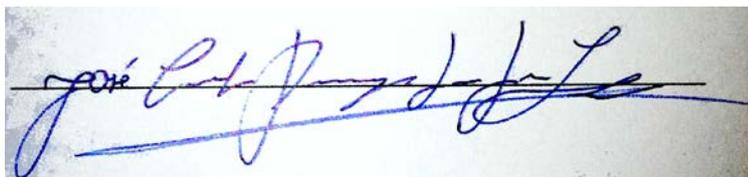
FMUP

Eu, José Carlos Domingues dos Santos Saraiva, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801051, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura:

A handwritten signature in blue ink, written over a horizontal line. The signature is cursive and appears to read 'José Carlos Domingues dos Santos Saraiva'.

Nome: José Carlos Domingues dos Santos Saraiva

Endereço eletrónico: med06051@med.up.pt **Telefone:** 936791002

Número do Bilhete de Identidade: 13466128

Título da Monografia:

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

Orientador:

Doutor Rui Manuel Cardoso Vaz

Ano de conclusão: 2012

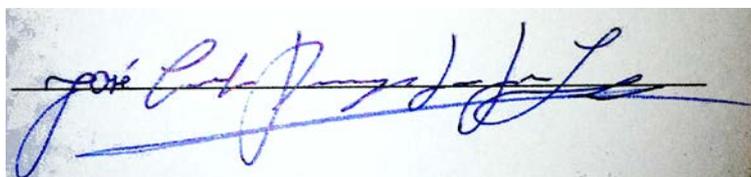
Designação da área do projeto:

Neurocirurgia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'José Carlos Domingues dos Santos Saraiva', written over a horizontal line.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João, em particular ao Prof. Dr. Rui Vaz pela dedicação com que me acompanhou neste processo, pelo apoio e preciosa ajuda sem os quais este trabalho seria impossível.

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

Saraiva, José*

Vaz, Rui**

* Aluno 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Rua do Paraíso, 347, 4000-378 Porto
936 791 002; med06051@med.up.pt

** Chefe de Serviço de Neurocirurgia do Hospital de S. João;
Professor Associado Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Hospital São João - Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200- 319 Porto, Portugal
917 583 937; ruimcvaz@gmail.com

Título

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

Autores

Saraiva, José*, Vaz, Rui**.

Resumo

Introdução: A síndrome Gilles de la Tourette (SGT) constitui uma perturbação neurocomportamental de caráter crónico com início na infância e rara mas considerável persistência na idade adulta. Como primeira linha terapêutica consideram-se as terapias psicocomportamentais, os fármacos neurolépticos e/ou α -agonistas e em casos selecionados infiltrações de toxina botulínica. Nos casos que se revelam refractários a estas opções, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) surgiu recentemente como uma nova e promissora esperança no tratamento dos mesmos.

Métodos: Foram revistas publicações indexadas entre Janeiro de 1999 e Janeiro de 2012 com resultados referentes às cirurgias de ECP na SGT realizadas nesse período.

Resultados: A revisão de mais de 30 artigos permitiu a análise dos resultados de 78 cirurgias, onde foi constatada uma forte associação entre a ECP e a diminuição da sintomatologia major da SGT – os tiques. Verificaram-se ainda alguns benefícios a nível das comorbilidades neuropsiquiátricas que mais se associam a esta doença.

Conclusão: A ECP começa lentamente a abandonar o seu cariz experimental a nível da SGT para se afirmar como opção terapêutica “*de facto*” nos casos em que a terapia médica falha. Os resultados positivos da cirurgia traduzem-se pela redução dos tiques observados na vasta maioria dos doentes, sendo relatada pelos doentes uma franca melhoria da qualidade de vida. Contudo ainda está longe de ser uma operação de rotina com parâmetros bem definidos. Existe ainda pouca experiência, o que se reflete no desconhecimento dos alvos cerebrais mais adequados, em parte fruto da complexidade da SGT ainda por esclarecer em absoluto. Estes e outros aspetos como a heterogeneidade dos doentes e da doença em si levam a que as mais recentes *guidelines* para SGT ainda aconselhem a realização da ECP em ambiente de ensaio clínico.

Palavras-Chave

Estimulação cerebral profunda, Síndrome de Tourette

Title

Deep Brain Stimulation on Gilles de la Tourette Syndrome

Authors

Saraiva José*, Vaz Rui**.

Abstract

Background: Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a neurobehavioral disorder of chronic nature with onset in childhood and rare but considerable persistence in adulthood. Conventional therapy includes: psycho-behavioral therapies, neuroleptic drugs and/or α -agonists, and in selected cases botulinum toxin infiltration. In cases that reveal themselves refractory to these options Deep Brain Stimulation (DBS) has recently emerged as a promising new hope for their treatment.

Methods: Revision of indexed articles published between January 1999 and January 2012 that contained the results of DBS performed on GTS patients during that period.

Results: The review of more than 30 articles allowed the analysis of the results of 78 surgeries, where a strong association was found between DBS and the reduction of the major symptoms of GTS - tics. Some benefits were also reported in terms of amelioration of the neuropsychiatric comorbidities most associated with this disease.

Conclusion: ECP is slowly beginning to drop its experimental nature regarding the treatment of GTS to assert itself as an established therapeutic option on those cases where medical therapy fails. The substantial reduction of tics observed in the vast majority of cases reflects the positive results of the surgery, while a clear improvement in quality of life is reported by the patients. However it is still far from being a routine operation with well-defined parameters. There is too little experience, which is reflected in the lack of acknowledgment on the most appropriate brain targets, partly due to the complex nature of GTS still being unexplained. These and other aspects such as the heterogeneity of both the patients and the disease leads the most recent guidelines for GTS advising ECP to be carried out in a clinical trial setting.

Mesh Key-words

Deep Brain Stimulation, Tourette Syndrome

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUÇÃO	6
MÉTODOS	10
RESULTADOS.....	11
INDICAÇÕES PARA ECP.....	11
COMORBILIDADES	12
ALVOS CEREBRAIS	13
COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS.....	15
NECESSIDADE DE REINTERVENÇÕES.....	17
EFEITOS SECUNDÁRIOS.....	17
TERAPÊUTICA ADJUVANTE.....	19
ESTIMULAÇÃO UNILATERAL.....	20
RESULTADOS TERAPÊUTICOS	20
CONCLUSÕES.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	25
ANEXOS.....	32
ANEXO I – Critérios diagnósticos da SGT	32
ANEXO II – Resultados dos 79 pacientes submetidos a ECP	33
ANEXO III – YGTSS	47
ANEXO IV – Normas de publicação.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

SGT – Síndrome Gilles de la Tourette

ECP – Estimulação Cerebral Profunda

Vo – Núcleo Ventral oral

CM-Pf – Complexo dos núcleos Centro-Mediano/Parafascicular

Spv – Substância periventricular

DM – Núcleo Dorsomediano

NA – Núcleo Accumbens

ALIC – Ramo anterior da cápsula interna

STN – Núcleo subtalâmico

GPI – Globo Pálido interno

POC – Perturbação Obsessivo-Compulsiva

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção-Hiperatividade

DP – Doença de Parkinson

YGTSS – Yale Global Tic Severity Scale

MRVS – Modified Rush Video Scale

YBOCS – Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

INTRODUÇÃO

A síndrome Gilles de la Tourette (SGT) constitui uma perturbação neuropatológica do comportamento caracterizada pela manifestação crónica de múltiplos tiques motores e verbais, com início na infância, predomínio no sexo masculino e prevalência global estimada de 1%.(1-4) Encontra-se frequentemente inserida num espectro de patologias neurocomportamentais com agregação familiar que incluem a Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) e o Transtorno de Déficit de Atenção-Hiperatividade (TDAH)(1, 2, 5, 6).

Os critérios diagnósticos (Anexo I) da SGT mais consensuais são aqueles publicados no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV).(1, 7, 8) Os tiques que acometem estes doentes são socialmente muito debilitantes e cursam, nas suas formas mais graves, com decréscimos acentuados da qualidade de vida e dos índices funcionais do indivíduo, podendo, no limite, configurar perigo de vida.(1)

A patofisiologia da SGT é complexa e ainda não se encontra totalmente esclarecida, sendo no entanto claro o envolvimento de algum grau de desregulação dopaminérgica assim como outras alterações a nível dos núcleos basais.(1, 7) Recentemente a hipótese de que a SGT cursa com um defeito de desenvolvimento aquando da migração dos neurónios GABAérgicos nos núcleos da base com concomitante desequilíbrio da dinâmica funcional dos circuitos cortico-estriado-talâmicos tem ganho força por via dos inúmeros estudos de imagem e funcionais que têm reportado achados consistentes com esta teoria.(1, 9) Tem igualmente sido sugerido que os tiques se possam dever a uma falha/diminuição da inibição cortical por parte dos núcleos da base, o que está de acordo com o sucesso da ECP.(10) Estudos adicionais

são ainda necessários para clarificar e desvendar as alterações morfológicas e neuroquímicas responsáveis pela SGT que se têm revelado tão complexas quão diversas.

Sumariamente, a ECP consiste em um tipo de cirurgia onde se procura através de um estímulo elétrico, mediado por um eléctrodo colocado estereotaxicamente, induzir um efeito “tipo-lesão” na estrutura intracerebral alvo. A descrição mais detalhada dos mecanismos da ECP não se encontra no âmbito desta revisão. Os mecanismos responsáveis pelos resultados desta operação não estão ainda totalmente esclarecidos, mas é genericamente aceite que exista algum tipo de reorganização do circuito cortico-estriado-palido-tálamo-cortical dopaminérgico entre outros mecanismos ainda por descobrir.(11, 12)

O tratamento inicial da SGT é sempre médico. Atualmente estão recomendadas as terapias comportamental e a medicação com antipsicóticos neurolépticos e/ou α -agonistas como forma de atuação de primeira linha.(1, 2, 7) Em casos seleccionados de tiques simples confinados a um só grupo muscular estão também recomendadas infiltrações de toxina botulínica.(1, 2) No entanto um grupo residual mas significativo de doentes demonstra-se refractário à terapêutica convencional, apresentando muitas vezes tiques extremos que colocam a sua integridade física em risco. É nestes casos que a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) surge como a nova e promissora esperança no tratamento dos mesmos. (1, 2)

A experiência na realização da ECP, ainda que muito incipiente, tem vindo a crescer notoriamente nos últimos anos, e os resultados publicados são promissores.(12, 13) Tem sido relatada uma substancial redução dos tiques na vasta maioria dos doentes, e é igualmente relatada pelos doentes uma melhoria drástica da qualidade de vida.(12) É consensualmente aceite como sendo um procedimento com poucos riscos cirúrgicos,

estando já extensamente documentada a sua utilização no tratamento de outras patologias, nomeadamente na doença de Parkinson (DP)(14). Alguns efeitos secundários devem ser tidos em conta, como a letargia, alterações da função sexual, alterações do humor e da performance cognitiva, entre outros(11, 14). É ainda longo o caminho a percorrer para que se possa determinar com segurança os limites e os objetivos que se podem balizar à ECP no tratamento da SGT. Igualmente longe de serem consensuais são os alvos ideais da estimulação: vários resultados têm sido publicados sobre variados núcleos, desde alvos talâmicos ao globo pálido passando pela cápsula interna e estriado ventral(11, 12, 15). Estes serão objeto de análise discussão na presente monografia.

A avaliação da gravidade da SGT é rotineiramente feita através de escalas quantitativas desenhadas e validadas para o efeito. A Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) (Anexo III) é a escala mais utilizada, e sendo o seu uso transversal à maioria dos resultados publicados permite uma maior padronização na comparação dos estudos. Esta escala avalia tanto os tiques motores como os sonoros separadamente em 5 componentes: número, frequência, intensidade, complexidade e interferência. Cada componente pontuado de 0 a 5 para um total máximo de 50 pontos (tiques motores + verbais) aos quais se adiciona uma pontuação (de 0-50) relativa à debilitação causada pela SGT, resultando no total máximo da escala de 100 pontos(12). Ainda assim outros métodos de quantificação dos resultados – por exemplo a Modified Rush Video Scale (MRVS) - revelam-se pertinentes já que permitem quantificações mais independentes e fidedignas relativamente à frequência dos tiques(12).

A presente revisão pretende sintetizar o ainda escasso mas crescente conhecimento atual acerca do uso da ECP no tratamento da SGT, apresentando uma

visão global sobre o tema e procurando esclarecer as questões colocadas por esta nova opção terapêutica.

MÉTODOS

Face ao objectivo proposto, de rever todas as publicações disponíveis sobre resultados da técnica de Estimulação Cerebral Profunda no tratamento da doença de Tourette foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline.

A seguinte *query* foi introduzida na pubmed:

```
(("stereotactic" OR "DBS" OR "Deep Brain Stimulation") AND "Tourette") AND  
(("english"[Language] OR "portuguese"[Language] OR "spanish"[Language]) AND  
("1999/01/01"[Date - Publication]: "2012/01/01"[Date - Publication])) NOT  
"review"[Publication Type]
```

Os 61 resultados obtidos compreendem todos os artigos referenciados na base de dados mencionada que obedecem às palavras-chave contidas na *query* (palavras-chave retiradas da listagem de recomendações MesH) com as limitações das línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola e da data de publicação entre 01 de Janeiro de 1999 e 01 de Janeiro de 2012 (um período de 13 anos com início no ano do 1º resultado de ECP na SGT publicado). Os estudos de revisão foram automaticamente excluídos pela *query* utilizada.

Adicionalmente 28 artigos foram excluídos, 27 por não representarem publicações de resultados das cirurgias de que é alvo a presente monografia, e um outro por não cumprir as limitações de língua impostas. Restando assim 33 artigos para análise integral.(16-48)

A bibliografia adicional aos artigos supramencionados foi acrescentada no âmbito de providenciar uma melhor e mais completa exposição sobre o Síndrome Gilles de la Tourette e o seu tratamento com Estimulação Cerebral Profunda.

RESULTADOS

A partir dos 33 artigos integralmente revistos foram encontrados resultados referentes a 79 pacientes submetidos a ECP para tratamento da SGT (Anexo II), segue-se a análise desses resultados.

INDICAÇÕES PARA ECP

Dentro de todos os casos analisados a reserva da ECP enquanto solução cirúrgica no tratamento da SGT para os casos refractários à terapêutica médica revelou-se consensual. Ainda assim é possível encontrar inúmeras diferenças entre os vários centros com experiência na realização deste procedimento, ao nível dos critérios utilizados para seleção dos pacientes.

A European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS), nas *guidelines* que elaborou acerca do recurso à ECP no tratamento da SGT, sublinha 3 condições essenciais e cumulativas relativamente à seleção de pacientes: idade adulta; refratariedade ao tratamento; e doentes gravemente afetados.(49)

Na sua globalidade os vários centros propuseram-se a operar exclusivamente doentes adultos, tendo apenas se verificado 5 cirurgias em pacientes com idade inferior a 18 anos de idade.(26, 29, 32, 42, 48) Nestas publicações os autores não incluem nenhum critério de inclusão relativamente à idade dos pacientes. Tendo no entanto um deles publicado *a posteriori* um artigo de revisão onde refere que embora esse centro defina um *cut-off* etário de 18 anos, é atribuída uma maior preponderância às manifestações e história clínica que podem baixar esse *cut-off* para pacientes mais novos.(11) De referir que um dos poucos casos de insucesso na redução de tiques encontra-se neste subgrupo de 3 casos juvenis.(32)

Coincidentemente os mesmos estudos (com séries de doentes) que explicitam a idade como fator de seleção também descreveram a gravidade da sintomatologia como fator de inclusão para este procedimento cirúrgico.(20, 25, 31, 43, 44)

O critério de refratariedade à terapêutica médica é passível de diferentes definições, como já mencionado num artigo de revisão pelo centro com maior experiência na cirurgia à data.(11) Nos artigos analisados em que de alguma forma são apresentados os critérios adotados relativamente à inclusão dos pacientes tanto a definição temporal de refratariedade ao tratamento como a necessidade de se verificar a falha terapêutica com diferentes classes de fármacos são altamente variáveis e por vezes até omissos. No entanto quando explicitados de alguma forma os critérios de seleção, a menção da “refratariedade” é constante a todos os artigos.

Vários centros descrevem a presença de anormalidades na formação cerebral como critério de exclusão.(25, 42-44) A presença de algumas doenças psiquiátricas consideradas com potencial deletério e/ou risco para o prognóstico da ECP (como psicoses, estados depressivos graves, défices cognitivos acentuados, entre outros...) constituem igualmente critério de exclusão para alguns autores.(20, 25, 31, 43, 44)

COMORBILIDADES

A inclusão da SGT num espectro de doenças neuropsiquiátricas que incluem igualmente a POC e a SDAH é bastante comum entre os vários autores, tal é a frequência da associação destes síndromes e a sobreposição de características clínicas e neurobiológicas.

No grupo de doentes relatados a POC surge como principal comorbilidade, estando diagnosticada a doença ou presentes manifestações obsessivas em 29 dos doentes submetidos à cirurgia.(18, 21-24, 28, 29, 34, 36-38, 41, 44, 46-48)

A TDAH – uma síndrome infanto-juvenil – é relatada em apenas 4 casos o que se compreende pela natureza etária da população candidata à ECP.(29, 36, 37, 48)

5 doentes apresentavam perturbações depressivas anteriormente a serem submetidos à operação.(29, 36, 43, 44)

O único doente com comorbilidade psiquiátrica dita grave (atraso mental) não beneficiou de redução de tiques conforme quantificada pela YGTSS.(32)

Foi relatado um caso de um doente que tinha concomitantemente diagnóstico de doença de Parkinson (DP), o que levou os neurocirurgiões a optar pelo núcleo subtalâmico por forma a obter efeitos terapêuticos em ambas as doenças, o que foi alcançado com sucesso.(33)

ALVOS CEREBRAIS

Desde a realização da primeira cirurgia em 1997 com o alvo no complexo dos núcleos talâmicos CM-Pf/Vo, vários outros alvos tem sido propostos para tratamento da SGT.

Os 79 casos descritos apresentam a seguinte distribuição relativamente à região cerebral abrangida pela ECP:

- 57 alvos bilaterais talâmicos (dos quais 43 estão localizados no complexo clássico CM-Pf/Vo (19, 25, 40, 42, 44); 9 na confluência dos núcleos CM-Pf, Vo e Spv (16, 23, 38, 43); 5 estão no centro do complexo CM-Pf (45, 47, 48));
- 11 alvos bilaterais no globo pálido interno (GPi) (18, 26, 27, 32, 37, 42, 46) – 6 caracterizados como situando na porção posteroventral do GPi (18, 26, 27, 42, 46) e outros 3 na porção anteromedial (46);

- 6 alvos ao nível do núcleo accumbens (NA), sendo que 1 está centrado no mesmo (24), e 5 abrangem igualmente área do ramo anterior da cápsula interna (ALIC) (19, 28, 34, 39, 41, 42);
- 1 doente com doença de Parkinson (DP) e SGT foi tratado com ECP bilateralmente no núcleo subtalâmico (STN) (33);
- 4 doentes associaram bilateralmente a estimulação talâmica à estimulação do GPi, por meio de ECP com 4 elétrodos (20, 21, 31).

6 doentes necessitaram de ser submetidos a uma segunda intervenção de ECP com novo alvo por variados motivos:

- 1 doente originalmente operado ao ALIC-NA, devido a consideráveis efeitos secundários, foi reoperado com novo alvo no complexo talâmico CM-Pf/Vo; (30)
- 3 doentes da mesma série de casos, 2 deles originalmente intervencionados no CM-Pf/Vo e 1 no GPi, por elevado grau de disfunção social, fizeram segunda ECP no complexo ALIC-NA; (42)
- 1 doente inicialmente estimulado na porção anteromedial do GPi, devido a perda de eficácia no controlo dos tiques, implantou novos elétrodos na porção posteromedial do GPi; (46)
- 1 doente não tendo experienciado melhoria da sintomatologia após estimulação do GPi foi reoperado tendo como novo alvo o núcleo dorsomediano (DM) do tálamo. (37)

A seleção de um determinado alvo em detrimento de outro continua no domínio da teorização científica e experiência passada em procedimentos ablativos, no entanto vários critérios começam a ser propostos para a escolha dos diferentes alvos em que já existe experiência.

Alguns autores relataram resultados promissores na escolha do complexo ramo anterior da cápsula interna – núcleo accumbens (ALIC-NA) no tratamento da doença de Tourette quando complicada de sintomatologia neuropsiquiátrica, nomeadamente de POC. (19, 28, 34, 39, 41, 42) Nos resultados publicados por um grupo em particular foi estabelecido um protocolo de reintervenção para os doentes com comorbilidades comportamentais significativas (obsessivas e de ansiedade) que após a ECP talâmica, apesar da comprovada redução dos tiques, relatavam disfuncionalidade social elevada com impacto negativo sobre a qualidade de vida. Nestes pacientes (n=3) a segunda intervenção teve como alvo o complexo ALIC-NA, tendo sido relatada uma melhoria da referida sintomatologia.(42)

Por outro lado é avançada a hipótese de que o complexo ALIC-NA tem maior interesse relativamente aos alvos talâmicos clássicos apenas em doentes sem comorbilidades comportamentais significativas, já que nos restantes verificam-se importantes efeitos secundários como a hipomania o que, a par da menor redução dos tiques, parece evidenciar menor benefício deste alvo nos demais doentes. (30)

Um estudo randomizado *double-blind cross-over*, n=3, em que foram implantados 4 elétrodos por forma a comparar individualmente e em conjunto os efeitos das estimulações bilaterais do tálamo (CM-Pf) e do globo pálido interno (GPi) revelou não só uma maior eficácia da estimulação individual do GPi comparativamente à talâmica, como também verificou ausência de sinergismo aquando da estimulação conjunta de ambos os alvos.(31)

COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

As complicações diretamente decorrentes da ECP são pouco frequentes, mas a ter em consideração sempre que se pondere esta opção terapêutica.

O risco maior que se coloca nesta cirurgia é o do desenvolvimento de hemorragias intracranianas. Houve apenas uma ocorrência grave de hemorragia cerebral bilateral, que se traduziu numa cefaleia moderada e foi tratada conservadoramente com sucesso, esta hemorragia foi atribuída a uma subunidade de fator XIIIa deficiente.(40) Outras duas ocorrências minor de hemorragias intracranianas foram relatadas: um paciente desenvolveu um pequeno hematoma não ocupante de espaço à volta da extremidade de um dos elétrodos, achado em TAC de *follow-up* e sem necessidade de tratamento específico(18); um outro doente teve igualmente uma modesta hemorragia parenquimal na extremidade de um elétrodo, mas que neste caso resultou numa paralisia vertical do olhar com resolução em 6 meses.(43)

A maioria das complicações pós-cirúrgicas observadas estão relacionadas com complicações inflamatórias da instrumentação que fica internalizada no doente, nomeadamente o estimulador – classicamente implantado ou a nível abdominal ou supraclavicular – e cabos associados à sua conexão com os elétrodos. Foram relatadas complicações desta natureza em 7 doentes dos 79 publicados, todas elas solucionadas com uma simples revisão cirúrgica local ou drenagem.(42, 43, 46)

Foi recentemente reportado que parece existir uma taxa de complicações decorrente da ECP na SGT superior àquela observada na utilização da mesma técnica noutras patologias (como na doença de Parkinson onde existe já maior número de cirurgias realizadas), tendo se nomeadamente verificado que num centro com vasta experiência – total de 272 pacientes tratados com ECP - 18% dos doentes com Tourette desenvolvem complicações inflamatórias, contra apenas 1% dos doentes com outras patologias. A falência do hardware está descrita como ocorrendo entre 0% a 30%, enquanto que as complicações infecciosas podem ir até 9,3% conforme as séries.(13) Supõe-se que esta maior taxa de complicações inflamatórias se possa dever às

especificidades do comportamento obsessivo dos doentes com SGT, que demonstram compulsões para tocar nas feridas cirúrgicas.(13)

NECESSIDADE DE REINTERVENÇÕES

A necessidade de reoperar os doentes submetidos a esta opção cirúrgica é uma realidade que deve estar presente aquando da ponderação prognóstica de cada doente dada a frequência com que tal é necessário: em 79 pacientes 18 necessitaram de novas intervenções, dos quais vários foram submetidos a mais do que uma reintervenção.

A necessidade de reoperar um doente com Tourette após tratamento com ECP advém de dois grupos distintos de acontecimentos: (1) falência terapêutica quer por posicionamento incorreto do eléctrodo quer por falta de eficácia do alvo escolhido, sendo necessária nova ECP como já descrito anteriormente; (2) problemas com o equipamento implantado, que podem ir desde a simples substituição de baterias internas (muitas vezes gastas por necessidades de parâmetros estimulatórios superiores à média) e troca de estimuladores avariados (16, 20, 31, 38), passando pela resolução das várias complicações de infeção do material (19, 42, 46), sendo que estas últimas parecem ser mais comuns nos doentes com SGT como referido anteriormente.

A própria patologia neuropsiquiátrica destes doentes levou a que 3 tivessem de ser reoperados por pedido de remoção eletiva do material da ECP não obstante a eficácia do tratamento estar dentro do previsto.(42)

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Surpreendentemente reduzidos, os efeitos secundários decorrentes da ECP nos doentes com SGT são ainda assim uma realidade transversal à maioria dos casos relatados.

Foi descrito em 10 doentes um estado letárgico generalizado após a ECP, constituindo o efeito secundário mais observado intra e inter-estudos, fenómeno frequentemente relatado tanto pelos próprios doentes, como pelos clínicos e prestadores de cuidados de saúde que tem a seu cargo a gestão destes pacientes.(16-18, 22, 38, 43, 46)

Não foram relatados episódios depressivos “*de novo*”, tendo os doentes que já apresentavam alguma comorbilidade deste tipo referido globalmente um alívio dos sintomas depressivos.(18, 20, 31, 34, 41) Está descrito, no entanto, o suicídio de um paciente.(41)

Alterações de humor constituem igualmente importantes efeitos adversos da ECP na SGT, nomeadamente quando o alvo da estimulação se centra no território da cápsula interna. Foi neste alvo que se registaram dois episódios de hipomania.(19, 28)

Um número considerável de doentes apresentou um decréscimo nas pontuações dos testes cognitivos de controlo realizados após a ECP.(17, 38, 42, 43) De notar que vários estudos não publicaram dados relativos às funções cognitivas dos doentes antes e depois da cirurgia, podendo o número dos doentes que apresenta declínio cognitivo decorrente da ECP ser superior ao considerado. Ainda assim é de ressaltar que as publicações que reportam descidas nas capacidades cognitivas dos doentes referem também que são usualmente perturbações ligeiras que não só não representam transtorno nas atividades quotidianas dos pacientes como são largamente suplantadas pelos ganhos funcionais decorrentes das reduções dos tiques. Um pequeno número de estudos apresentam ainda resultados no sentido de uma subida das pontuações cognitivas.(27, 45)

Dois pacientes reportaram alterações a nível do peso: um por emagrecimento sendo que a responsabilidade do acontecimento é atribuída à suspensão da terapêutica

neuroléptica(31), e outro por aumento de peso(38). Um outro doente desenvolveu compulsões alimentares após a estimulação cerebral(43).

Apenas um centro apresenta dados relativamente a perturbações da atividade sexual, descrevendo alterações em dois doentes: um por diminuição da capacidade erétil, e um por aumento da libido.(17, 38)

Relatos isolados: decréscimo da capacidade de efetuar movimentos rápidos alternantes nas extremidades esquerdas (coincidente com hematoma intracerebral contralateral)(18); curta contração distónica do corpo cada vez que se liga o estimulador(21); e alterações do equilíbrio em dois doentes.(38, 43)

TERAPÊUTICA ADJUVANTE

Embora a informação relativa à manutenção/adição/alteração da terapêutica médica da SGT após a ECP esteja omissa na grande maioria dos casos descritos, é um assunto que assume particular importância, não só ao nível da objetivação da eficácia do tratamento por ECP como também no sentido de melhor proporcionar uma vida livre de possíveis efeitos desconfortáveis e deletérios resultantes dos neurolépticos e outras drogas.

Dentro dos casos descritos em que existe informação relativa à terapêutica médica antes e após a ECP, 8 apresentam resultados favoráveis à manutenção desta opção cirúrgica como terapêutica única sem necessidade de medicação neuroléptica adicional(18, 20, 22, 27, 29, 36, 43); 19 relatam reduções variadas (Anexo II) da carga medicamentosa após a ECP(23, 29, 36, 43); e 2 referem necessidade de manter a dosagem utilizada anteriormente à cirurgia para a obtenção de um controlo sintomático satisfatório(32, 43).

ESTIMULAÇÃO UNILATERAL

Apenas foi encontrado um estudo que procurasse comparar os efeitos da estimulação unilateral por oposição à estimulação bilateral adotada pelos demais protocolos.(25) Tendo todas as restantes publicações assumido *ab initio* o objetivo de realizar ECP bilateralmente nos pacientes selecionados, uma delas relata ainda assim os resultados de uma estimulação que se concretizou apenas unilateralmente devido a alterações na vasculatura do hemisfério esquerdo.(42) O mesmo autor, a propósito de uma revisão sobre o assunto, referiu que esse mesmo doente acabou por ser reintervencionado contralateralmente justificando apenas sumariamente que a sua evolução clínica se mantinha abaixo da média.(11)

O estudo supracitado que procura esclarecer as diferenças entre as ECP unilateral e bilateral foi desenhado de modo prospetivo e duplamente-cego, tendo definido períodos de estimulação unilaterais tanto à direita (OFF/ON) como à esquerda(ON/OFF), bilateral(ON/ON) e de controlo(OFF/OFF). Os resultados revelaram uma notória falta de eficácia da estimulação unilateral quando contrapostos os resultados da estimulação bilateral, sendo ainda descrita uma franca assimetria entre as estimulações unilaterais à direita e à esquerda, sendo que a primeira se revelou totalmente ineficaz e até contraproducente na redução dos tiques motores ou sonoros quando a estimulação à esquerda parece ter exercido algum efeito benéfico relativamente aos tiques sonoros.(25)

RESULTADOS TERAPÊUTICOS

Na grande maioria dos casos publicados o benefício ao nível da redução dos tiques é positivo tanto ao nível da quantificação padronizada por parte dos clínicos como pela percepção dos doentes após a cirurgia.

Concretamente, em 79 casos, 68 descrevem melhorias ou na escala YGTSS ou na RMVS,(16-31, 33-39, 41-46, 48) 1 caso relata manutenção da quantificação dos tiques (32) e em 1 doente está descrito um aumento na pontuação da YGTSS. (39) Nos restantes 9 casos embora não sejam apresentados dados quantificáveis são referidas melhorias a nível da sintomatologia dos tiques.(40, 42, 47)

As alterações pós-ECP com benefício na pontuação da escala YGTSS variam entre uma redução de 11% (46) e uma redução de 95% (43), e está descrita a remissão completa dos tiques em 2 casos.(16, 43) De notar ainda que dos 68 casos supracitados com reduções de tiques objetivadas, mais de metade obtêm uma redução na pontuação da escala usada em mais de 50% (vide Anexo II).

Duas publicações que cumpriram critérios de ensaio randomizado duplamente-cego apresentaram resultados com diminuições da YGTSS, sendo que a série com mais casos apresenta resultados com validação estatística.(25, 31)

A série de casos publicada à data mais compreensiva, quer pelo número de casos (n=36) quer pela duração do seguimento, apresenta um grupo de 19 pacientes com redução média de 36,7% ($p < 0,05$) aos 2 anos de seguimento.(42)

Quando avaliadas as alterações das comorbilidades neuropsiquiátricas pós-ECP a vasta maioria dos casos evidencia melhorias (23, 24, 31, 42, 44) alguns dos quais com recurso a escalas padronizadas como a YBOCS(42, 44). Num doente com associação das estimulações talâmica do GPi verificou-se a abolição dos sintomas obsessivos.(31)

A percepção por parte dos doentes face à(s) melhoria(s) da sua doença decorrente da ECP foi avaliada em vários dos estudos embora raramente objetivada com as escalas apropriadas, tendo os resultados sido bastante satisfatórios.(31, 42, 48)

CONCLUSÕES

O recurso à Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette começa a reunir em torno de si amplo consenso relativamente à segurança enquanto técnica cirúrgica e à eficácia enquanto aliviadora tanto dos tiques motores e sonoros que caracterizam esta doença como da sintomatologia das frequentes comorbilidades neuropsiquiátricas. Os seus efeitos benéficos são reconhecidos pela maioria dos pacientes submetidos à intervenção que consistentemente relatam índices de qualidade de vida que até então desconheciam. A redução da carga medicamentosa nestes doentes permite ainda um controlo da doença com uma franca diminuição dos efeitos deletérios causados pela terapêutica neuroléptica a que são normalmente sujeitos.

Os critérios de seleção para este tipo de tratamento ainda não estão totalmente estabelecidos. Sendo clara a reserva deste procedimento para o subgrupo de indivíduos que se mostram refractários ao tratamento médico, encontra-se ainda por definir um consenso relativamente ao que define em concreto essa refratariedade. A discussão relativamente à adopção de critérios etários nas indicações é ainda outro ponto de controvérsia, se por um lado muitos são os centros inflexíveis na reserva do tratamento a pacientes em idade adulta é praticamente inegável o maior benefício a nível social e de desenvolvimento interpessoal que resulta da abolição/diminuição dos tiques em idades menos avançadas.

Por entre os vários alvos descritos na literatura, 3 têm sido consistentemente eleitos nas cirurgias relatadas. No tálamo o complexo dos núcleos intralaminares Centro-Mediano e Parafascicular (CM-Pf) com ou sem associação ao núcleo Ventral Oral (Vo); o globo pálido interno (GPi); e o núcleo accumbens (NA) sozinho ou, mais caracteristicamente, abrangendo parte do ramo anterior da cápsula interna (ALIC). Os núcleos talâmicos constituem o grupo de alvos em que existe maior experiência à data,

são também os alvos que oferecem maior redução de tiques mantendo a quantidade de efeitos secundários reduzida ao mínimo. O NA tem sido relatado como possível opção de eleição nos doentes com comorbilidades comportamentais significativas, tendo sido demonstrada eficácia na redução deste tipo de sintomatologia oferecendo simultaneamente decréscimo dos tiques, parece no entanto limitado o seu uso nos doentes com menor afeção comportamental já que nestes tem sido descritos efeitos laterais de índole neuropsiquiátrica. O globo pálido interno, apesar do ainda diminuto número de cirurgias realizadas, parece oferecer redução de tiques ainda superior à estimulação talâmica, mantendo o reduzido número de efeitos secundários. Estas e outras observações carecem ainda de mais estudos, sendo que a escolha do alvo da estimulação cerebral profunda revela ainda ser um matéria de continuada investigação.

Uma característica transversal à vasta maioria dos estudos publicados à data é a avaliação dos resultados da ECP perspetivando apenas a redução das sintomatologias da Tourette e respetivas comorbilidades, olvidando que os ganhos de funcionalidade no doente poderão não ser diretamente proporcionais à redução de tiques e outros sintomas. O recurso a escalas de melhoria na qualidade de vida, ainda que verificado num pequeno número de estudos, revela um benefício da cirurgia superior àquele apenas explicado pela redução dos tiques.

As mais recentes *guidelines* para a SGT aconselham a que a ECP seja realizada em ambiente de ensaio clínico, dado o seu cariz ainda experimental.(49). Continuam a faltar mais estudos, com um maior número de pacientes, um maior detalhe e recurso a escalas com maior validade relativamente à efetiva redução da sintomatologia e uma maior atenção às repercussões funcionais, sociais e orgânicas na vida dos pacientes. Devem ainda ser realizados mais ensaios, preferencialmente randomizados e com características *double-blind*, com número elevado de participantes para que se possam

adquirir mais dados com poder estatístico. De notar a particularidade dos doentes serem os seus próprios controlos nos referidos estudos *double-blind*, já que as comparações são feitas entre estados de estimulação ON e estimulação OFF, tendo todos os doentes elétrodos implantados, este aspeto permite não só a constituição de estudos fiáveis com um número menor de pacientes como também reduz as variáveis entre os grupos experimental e de controlo a um nível que poder-se-á dizer ideal.

A estimulação cerebral profunda na síndrome Gilles de la Tourette configura-se como uma solução promissora para os casos mais complicados em que a terapia convencional não oferece uma resposta satisfatória, estando contudo ainda longe de se tornar uma operação de rotina com parâmetros bem definidos. Existe ainda pouca experiência, o que se reflete no desconhecimento relativamente à tipologia dos pacientes que mais benefícios dela podem colher, aos alvos cerebrais mais adequados, aos parâmetros de estimulação com maior equilíbrio entre a redução de tiques e efeitos secundários, às particularidades que advêm das comorbilidades e demais heterogeneidade dos doentes, etc. Estas omissões no conhecimento científico existente até à data relativamente ao uso da ECP na SGT são em parte fruto da complexidade neurobiológica desta doença ainda por esclarecer em absoluto.

Torna-se assim imperativa a obtenção de mais dados acerca da eficácia, segurança, seleção de pacientes e protocolo ideal para que a estimulação cerebral profunda se possa vir a afirmar como opção terapêutica “*de facto*” nos casos indicados da síndrome Gilles de la Tourette.

BIBLIOGRAFIA

1. Jankovic J, Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(6):1149-56. Epub 2011/04/13.
2. Kurlan R. Clinical practice. Tourette's Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2010;363(24):2332-8. Epub 2010/12/15.
3. Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *Journal of psychosomatic research*. 2008;65(5):461-72. Epub 2008/10/23.
4. Scahill L, Bitsko RH, Blumberg SJ. Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in persons aged 6-17 years - United States, 2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 58(21):581-5. Epub 2009/06/06.
5. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Archives of general psychiatry*. 1986;43(12):1180-2. Epub 1986/12/01.
6. Comings DE, Comings BG. Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: are they genetically related? *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*. 1984;23(2):138-46. Epub 1984/03/01.
7. Jankovic J. Tourette's syndrome. *The New England journal of medicine*. 2001;345(16):1184-92. Epub 2001/10/20.
8. American Psychiatric A, American Psychiatric Association. Task Force on D-I. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
9. Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y, et al. Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(37):13307-

12. Epub 2005/09/01.

10. Mink JW. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis.

Pediatric neurology. 2001;25(3):190-8. Epub 2001/10/06.

11. Sassi M, Porta M, Servello D. Deep brain stimulation therapy for treatment-

refractory Tourette's syndrome: A review. Acta neurochirurgica. 2011;153(3):639-45.

Epub 2010/09/21.

12. Hariz MI, Robertson MM. Gilles de la Tourette syndrome and deep brain

stimulation. The European journal of neuroscience. 2010;32(7):1128-34. Epub

2010/11/03.

13. Servello D, Sassi M, Gaeta M, Ricci C, Porta M. Tourette syndrome (TS) bears a

higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain

stimulation (DBS). Acta neurochirurgica. 2011;153(3):629-32. Epub 2010/11/06.

14. Lyons MK. Deep brain stimulation: current and future clinical applications.

Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2011;86(7):662-72. Epub 2011/06/08.

15. Cavanna AE, Eddy CM, Mitchell R, et al. An approach to deep brain stimulation

for severe treatment-refractory Tourette syndrome: the UK perspective. British journal

of neurosurgery. 2011;25(1):38-44. Epub 2010/12/17.

16. Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J. Stereotactic

treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus.

Lancet. 1999;353(9154):724. Epub 1999/03/12.

17. Temel Y, van Lankveld JJ, Boon P, Spincemaille GH, van der Linden C, Visser-

Vandewalle V. Deep brain stimulation of the thalamus can influence penile erection.

International journal of impotence research. 2004;16(1):91-4. Epub 2004/02/14.

18. Diederich NJ, Kalteis K, Stamenkovic M, Pieri V, Alesch F. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2005;20(11):1496-9. Epub 2005/07/23.
19. Flaherty AW, Williams ZM, Amirnovin R, et al. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery*. 2005;57(4 Suppl):E403; discussion E. Epub 2005/10/20.
20. Houeto JL, Karachi C, Mallet L, et al. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(7):992-5. Epub 2005/06/21.
21. Ackermans L, Temel Y, Cath D, van der Linden C, Bruggeman R, Kleijer M, et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(5):709-13. Epub 2006/02/08.
22. Ackermans L, Temel Y, Bauer NJ, Visser-Vandewalle V. Vertical gaze palsy after thalamic stimulation for Tourette syndrome: case report. *Neurosurgery*. 2007;61(5):E1100; discussion E. Epub 2007/12/20.
23. Bajwa RJ, de Lotbiniere AJ, King RA, et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(9):1346-50. Epub 2007/06/21.
24. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *Journal of neurology*. 2007;254(7):963-5. Epub 2007/04/06.

25. Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *Journal of neurosurgery*. 2007;107(5):1004-14. Epub 2007/11/06.
26. Shahed J, Poysky J, Kenney C, Simpson R, Jankovic J. GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology*. 2007;68(2):159-60. Epub 2007/01/11.
27. Dehning S, Mehrkens JH, Muller N, Botzel K. Therapy-refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(9):1300-2. Epub 2008/06/06.
28. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, et al. Transient Manic-like Episode Following Bilateral Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens and the Internal Capsule in a Patient With Tourette Syndrome. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2008;11(2):128-31. Epub 2008/04/01.
29. Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(2):136-42. Epub 2007/09/12.
30. Shields DC, Cheng ML, Flaherty AW, Gale JT, Eskandar EN. Microelectrode-guided deep brain stimulation for Tourette syndrome: within-subject comparison of different stimulation sites. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2008;86(2):87-91. Epub 2007/12/13.
31. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Archives of neurology*. 2008;65(7):952-7. Epub 2008/07/16.

32. Dueck A, Wolters A, Wunsch K, Bohne-Suraj S, Mueller JU, Haessler F, et al. Deep brain stimulation of globus pallidus internus in a 16-year-old boy with severe tourette syndrome and mental retardation. *Neuropediatrics*. 2009;40(5):239-42. Epub 2010/03/12.
33. Martinez-Torres I, Hariz MI, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P. Improvement of tics after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*. 2009;72(20):1787-9. Epub 2009/05/20.
34. Neuner I, Podoll K, Lenartz D, Sturm V, Schneider F. Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. *Biological psychiatry*. 2009;65(4):e5-6. Epub 2008/11/14.
35. Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology*. 2009;73(17):1375-80. Epub 2009/10/28.
36. Servello D, Sassi M, Brambilla A, et al. De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report. *Journal of neurology*. 2009;256(9):1533-9. Epub 2009/05/14.
37. Vernaleken I, Kuhn J, Lenartz D, Raptis M, Huff W, Janouschek H, et al. Bithalamic deep brain stimulation in tourette syndrome is associated with reduction in dopaminergic transmission. *Biological psychiatry*. 2009;66(10):e15-7. Epub 2009/08/28.
38. Ackermans L, Duits A, Temel Y, et al. Long-term outcome of thalamic deep brain stimulation in two patients with Tourette syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010;81(10):1068-72. Epub 2010/07/28.

39. Burdick A, Foote KD, Goodman W, et al. Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*. 2010;16(4):321-30. Epub 2010/02/24.
40. Idris Z, Ghani AR, Mar W, et al. Intracerebral haematomas after deep brain stimulation surgery in a patient with Tourette syndrome and low factor XIIIa activity. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2010;17(10):1343-4. Epub 2010/07/14.
41. Neuner I, Halfter S, Wollenweber F, Podoll K, Schneider F. Nucleus accumbens deep brain stimulation did not prevent suicide attempt in tourette syndrome. *Biological psychiatry*. 2010;68(4):e19-20. Epub 2010/04/14.
42. Servello D, Sassi M, Brambilla A, Defendi S, Porta M. Long-term, post-deep brain stimulation management of a series of 36 patients affected with refractory gilles de la tourette syndrome. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2010;13(3):187-94. Epub 2010/07/01.
43. Ackermans L, Duits A, van der Linden C, et al. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 3):832-44. Epub 2011/03/01.
44. Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Omori M, Okamoto T. Deep brain stimulation for Tourette syndrome: a prospective pilot study in Japan. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2011;14(2):123-8; discussion 9. Epub 2011/10/14.
45. Lee MW, Au-Yeung MM, Hung KN, Wong CK. Deep brain stimulation in a Chinese Tourette's syndrome patient. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. 2011;17(2):147-50. Epub 2011/04/08.

46. Martinez-Fernandez R, Zrinzo L, Aviles-Olmos I, et al. Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome: A case series targeting subregions of the globus pallidus internus. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(10):1922-30. Epub 2011/05/04.
47. Rzesnitzek L, Wachter T, Kruger R, Gharabaghi A, Plewnia C. Suppression of extrapyramidal side effects of doxepin by thalamic deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Neurology*. 2011;77(18):1708-9. Epub 2011/11/02.
48. Savica R, Stead M, Mack KJ, Lee KH, Klassen BT. Deep brain stimulation in tourette syndrome: a description of 3 patients with excellent outcome. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2012;87(1):59-62. Epub 2012/01/04.
49. Muller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *European child & adolescent psychiatry*. 2011;20(4):209-17. Epub 2011/03/30.
50. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1989;28(4):566-73. Epub 1989/07/01.

ANEXOS

ANEXO I – Critérios diagnósticos da SGT

Adaptado da Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV):(8)

É necessária a verificação de quatro condições para que se possa estabelecer o diagnóstico de SGT:

- (1) Presença de tanto tiques motores múltiplos como um ou mais tiques fónicos presentes em algum ponto da doença (não necessariamente em simultâneo);
- (2) Os tiques devem ocorrer várias vezes ao dia (usualmente em complexos) quase todos os dias ou de forma intermitente ao longo de mais de 1 ano sem que se verifique um período livre de tiques superior a 3 meses consecutivos;
- (3) Os tiques devem surgir inicialmente antes dos 18 anos de idade;
- (4) Devem estar excluídas causas secundárias para os tiques, como efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex.: estimulantes) ou uma outra condição médica (p.ex.: Huntington ou encefalite pós-vírica).

ANEXO II – Resultados dos 79 pacientes submetidos a ECP

Artigo(s)	Sexo	Idade	Alvo	Follow-up (meses)	Alteração Tiques	Comorbilidades	Medicação pós-ECP	Complicações	Efeitos Secundários	Reintervenções	Notas
[16, 17, 38]	M	42	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv)	120	-93% (RMVS)	Negadas		Minor e a longo prazo (tração das sondas a nível cervical)	Letargia; Diminuição da função erétil	2 trocas de estimulador em 10 anos	Paciente reduzia diariamente a estimulação para diminuir a astenia.
[18]	M	27	GPI (posteroventral)	14	-47% (YGTSS)	Compulsões	Nenhuma	Hematoma não ocupante de espaço à volta da extremidade do eléctrodo direito.	Letargia transitória durante primeiros meses; Decréscimo da capacidade de efectuar movimentos rápidos alternantes nas extremidades esquerdas.		Redução dos movimentos alternantes à esquerda provavelmente decorrentes do hematoma à direita; Redução dos níveis de ansiedade, depressão e stress.
[19, 30]	F	37	Tálamo (CM-Pf, Vo)	18	-25% (YGTSS)	Negadas				Algumas, nomeadamente por quebra de fios devido a tiques subsequentes ao desligamento accidental do estimulador.	
[20, 31]	F	36	Tálamo (CM-Pf) + GPI (anteromedial)	60	-72% (YGTSS)	Transtorno de Personalidade Borderline	Sem neurolépticos apenas antidepressivos.	Doente tentou extrair os fios e estimulador durante o período OFF.	Perda de peso (provavelmente devido à interrupção dos	1 troca de estimulador ao fim de 4 anos.	Estudo double-blind alternando entre as estimulações talâmica, palidal

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

									neurolépticos)		e conjunta. Sem potenciação na associação de alvos. A estimulação talâmica induziu menor depressão e distímia do que a palidal.
[21]	M	27	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv) + GPI (posteroventral)	12	-93% (RMVS)	Compulsões				Curta contração distónica do corpo cada vez que se liga o estimulador.	
[23]	M	48	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv)	24	-66% (YGTSS)	POC	Haloperidol 1mg/dia (reduzido de 6mg pré-op)			Nenhuns à excepção do desconforto após cada aumento de voltagem.	Redução dos sintomas obsessivo-compulsivos após a ECP.
[24]	M	26	NA	30	-41% (YGTSS)	POC					Melhoria da sintomatologia obsessivo-compulsiva.
[28]	M	26	ALIC-NA	10	-52% (YGTSS)	Compulsões					
[25]	M	18	Tálamo (CM-Pf, Vo)	3	-44% (YGTSS) *			Surto psicótico com necessidade de hospitalização (provavelmente decorrente dos seus antecedentes)			Estudo double-blind crossover; Estimulação unilateral ineficaz (excepto na redução de tiques sonoros com estimulação

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

											unilateral à esquerda)
[25]	M	26 *	Tálamo (CM-Pf, Vo)	3	-44% (YGTSS) *						Estudo double-blind crossover; Estimulação unilateral ineficaz (excepto na redução de tiques sonoros com estimulação unilateral à esquerda)
[25]	M	26 *	Tálamo (CM-Pf, Vo)	3	-44% (YGTSS) *						Estudo double-blind crossover; Estimulação unilateral ineficaz (excepto na redução de tiques sonoros com estimulação unilateral à esquerda)
[25]	M	26 *	Tálamo (CM-Pf, Vo)	3	-44% (YGTSS) *						Estudo double-blind crossover; Estimulação unilateral ineficaz (excepto na redução de tiques sonoros com estimulação unilateral à esquerda)

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

[25]	M	34	Tálamo (CM-Pf, Vo)	3	-44% (YGTSS) *							Estudo double-blind crossover; Estimulação unilateral ineficaz (excepto na redução de tiques sonoros com estimulação unilateral à esquerda)
[27]	F	44	Gpi (posteroventral)	12	-88% (YGTSS)		Descontinuada					Remissão total dos tiques; funções cognitivas preservadas
[29, 42]	M	24	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	POC; TDAH	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas		**		Doente continua a achar q GTS tem grande impacto na sua vida (apesar da redução dos tiques).
[29, 42, 36]	M	24	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	POC	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas			Apesar do controlo dos tiques, disfunções sociais levaram a segunda ECP no alvo ALIC-NA.	
[29, 42]	M	46	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	POC	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas		**		
[29, 42]	M	37	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS)	Síndrome Depressivo	Descontinuada	Sem complicações		**		

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

					*			cirúrgicas			
[29, 42]	M	19	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	Negadas	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas		**	
[29, 42]	F	28	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	Negadas	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas		**	Pediu desligamento do estimulador ao fim de 24 meses por não correspondência com expectativas.
[29, 42]	M	33	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-	POC	Descontinuada	Sem complicações cirúrgicas		**	
[29, 42]	M	17	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	Negadas	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas		**	
[29, 42]	M	34	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	POC	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Má cicatrização do escalpe por compulsão para tocar nas feridas.		**	
[29, 42]	M	30	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	POC	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas		**	
[42,36]	F	42	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	POC		**		Apesar do controlo dos tiques, disfunções	

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

											sociais levaram a segunda ECP no alvo ALIC-NA.	
[29, 42]	F	31	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	POC	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas			**	
[29, 42]	M	46	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	POC	Descontinuada	Hematoma abdominal no local do estimulador, resolvido facilmente por drenagem.			**	
[29, 42]	M	19	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-	Negadas	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas			Remoção do estimulador a pedido.	Pediu remoção cirúrgica de todo o sistema de ECP ao fim de 27 por motivos estéticos e porque o tratamento não lhe permitiu melhorar ao ponto de encontrar uma namorada.
[29, 42]	M	29	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-		Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas			**	
[29, 42]	M	31	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	Síndrome Depressivo	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas			**	

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

[29, 42]	M	30	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	Síndrome Depressivo	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas		**	
[29, 42]	F	20	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *	POC	Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas		**	
[29, 42]	M	18	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *		Reduzida em 25-50% (em média num subgrupo de 15 doentes)	Sem complicações cirúrgicas		**	
[29, 42, 36]	F	31	Gpi (posteroventral)	24	-54% (YGTSS) *	POC		**		Apesar do controlo dos tiques, disfunções sociais levaram a segunda ECP no alvo ALIC-NA.	
[42]	F	45	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	37	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	22	Tálamo (CM-Pf, Vo)	24	-54% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	18	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-47% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	39	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-47% (YGTSS) *			**		**	

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

[42]	M	25	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-47% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	24	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-47% (YGTSS) *			**		**	
[42]	F	18	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-47% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	57	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-47% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	47	ALIC-NA	-	-			**		**	
[42]	M	42	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-47% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	40	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-47% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	46	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-			**		**	Estimulação unilateral.
[42]	F	47	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-47% (YGTSS) *			**		**	
[42]	M	25	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-			**		**	Excluídos do estudo dos autores por período de FU < 3meses.
[42]	M	25	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-			**		**	Excluídos do estudo dos autores por período de FU < 3meses.
[31]	M	30	Tálamo (CM-Pf) + GPi (anteromedial)	33	-38% (YGTSS)						Estimulação palidal obteve resultados

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

											máximos sem efeitos de potenciação com a associação da estimulação talâmica. Comportamentos obsessivos (contagem mental) abolidos após a cirurgia.
[31]	F	30	Tálamo (CM-Pf) + GPi (anteromedial)	20	-63% (YGTSS)	Distúrbio de ansiedade generalizado					Estimulação palidal obteve resultados máximos sem efeitos de potenciação com a associação da estimulação talâmica. Ansiedade resolvida após cirurgia mesmo com descontinuação da terapêutica ansiolítica
[33]	M	38	STN	12	-97% (RMVS)	Parkinson					Redução da sintomatologia DP: UPDRSIII - 57%
[34, 41]	M	38	ALIC-NA	58	-40% (YGTSS)	POC				Mudada a bateria do estimulador 2 vezes em 36	Parou de fumar "sem esforço" após a ECP, Tentativa de

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

										meses	suicídio
[17, 38]	M	45	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv)	72	-90% (RMVS)	Compulsões		Minor e a longo prazo (tração das sondas a nível cervical)	Letargia; Aumento da libido; Vertigens; Dificuldades de adaptação visual; Declínio cognitivo ligeiro (aprendizagem e fluência verbais)	7 trocas de estimulador em 6 anos	Número elevado de substituições do IPG dever-se-á à alta voltagem usada; Exame oftalmológico normal.
[39]	M	33	ALIC-NA	30	+15% (YGTSS)						PIOROU; Sintomas OC sem melhoria; Posição dos elétrodos confirmada por RM.
[40]	M	24	Tálamo (CM-Pf, Vo)	-	-	Baixa actividade do factor XIII A		Hematomas subcorticais bilateralmente (tratamento conservador)			Relatadas (mas não quantificadas) melhorias nos tiques motores e verbais. Hematomas provavelmente devidos à baixa actividade XIII A apenas reconhecida após a cirurgia.
[43]	M	48	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv)	12	-95% (YGTSS)	Negadas	Descontinuada		Letargia		
[22, 43]	M	39	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv)	12	-57% (YGTSS)	Compulsões	Nenhuma	Pequena hemorragia parenquimal	Letargia		

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

								na ext do elétrodo esquerdo (resultou numa paralisia vertical do olhar por 6 meses)			
[43]	M	40	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv)	12	-57% (YGTSS)		Reduziu doses de pimozide, manteve citalopram e juntou temazepam	Infeção infraclavicular por SA (tratada c/6semanas de ATB IV)	Letargia		3 anos após a cirurgia desenvolve nistagmo multidirecional grave sempre que o estimulador é colocado em OFF.
[43]	M	35	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv)	12	-26% (YGTSS)	Síndrome Depressivo	Reduziu doses de haloperidol e manteve as de oxazepam		Letargia; Redução ligeira nos testes cognitivos		
[43]	M	40	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv)	12	-28% (YGTSS)	Negadas	Manteve clonidina 10mg/4dia		Letargia		
[43]	M	40	Tálamo (CM-Pf, Vo, Spv)	12	-37% (YGTSS)		Manteve clonazepam, dipiperon, disulfiram mas suspendeu antidepressore s		Letargia, compulsões alimentares, disartria, apatia, perturbações equilíbrio; Decréscimo da "rapidez mental" nos testes cognitivos		
[44]	M	20	Tálamo (CM-Pf,	21	-44%	POC					Redução na

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

			Vo)		(YGTSS)						YBOCS
[44]	F	21	Tálamo (CM-Pf, Vo)	17	-31% (YGTSS)	POC					Redução na YBOCS
[44]	F	19	Tálamo (CM-Pf, Vo)	14	-29% (YGTSS)	POC; Síndrome Depressivo					Aumento na YBOCS
[45]	M	31	Tálamo (CM-Pf)	18	-58% (YGTSS)	Negadas					Cannabis auto-administrado aliviava sintomas; Melhoria nos testes cognitivos.
[46]	M	34	Gpi (posteroventral)	24	-11% (YGTSS)				Letargia; Ansiedade e agitação em altas voltagens,		
[46]	M	39	Gpi (anteromedial)	12	-19% (YGTSS)	Compulsões					
[46]	M	21	Gpi (anteromedial)	12	-32% (YGTSS)				Nenhuns		
[46]	M	60	Gpi (posteroventral)	3	-32% (YGTSS)			Tumefação e eritema sobre os cabos e bateria obrigaram à remoção dos mesmos após 3 meses.	Nenhuns	Aguarda reintervenção para resolução da complicação descrita.	
[46]	F	35	Gpi (anteromedial)	9	-63% (YGTSS)	Compulsões				Aumento de peso	
[37]	M	22	Tálamo (DM)	-	-33% (YGTSS)	POC; TDAH; Sintomatologia depressiva/afetiva		Sem complicações cirúrgicas			Estudo evidenciou neuromodulação dopaminérgica por PET; Cannabis auto-administrado

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

											aliviava sintomas;
[26]	M	16	GPI (posteroventral)	6	-84% (YGTSS)						Necessitou de protecções corporais durante 4 semanas para impedir a manipulação compulsiva dos estimuladores.
[32]	M	16	GPI	12	0% (YGTSS)	Atraso mental	Manteve haloperidol e risperidona				Sem Benefício
[47]	M	31	Tálamo (CM-Pf)	-	-64% (YGTSS)	POC					Posterior tratamento anti-depressor com doxepina trouxe resurgimento de alguns tiques, sendo necessário reduzir a dose deste ADT.
[48]	M	17	Tálamo (CM-Pf)	12	-69% (YGTSS)	POC		Sem complicações cirúrgicas	Sem efeitos secundários após reprogramações		As comorbilidades psiquiátricas nesta série de doentes permaneceram estáveis ou melhoraram ligeiramente, com relatos dos doentes de melhor desempenho

Estimulação Cerebral Profunda na Síndrome Gilles de la Tourette

											social.
[48]	F	35	Tálamo (CM-Pf)	12	-60% (YGTSS)	POC; TDAH		Sem complicações cirúrgicas	Sem efeitos secundários após reprogramações		As comorbilidades psiquiátricas nesta série de doentes permaneceram estáveis ou melhoraram ligeiramente, com relatos dos doentes de melhor desempenho social.
[48]	M	17	Tálamo (CM-Pf)	12	-80% (YGTSS)	POC; TDAH		Sem complicações cirúrgicas	Sem efeitos secundários após reprogramações		As comorbilidades psiquiátricas nesta série de doentes permaneceram estáveis ou melhoraram ligeiramente, com relatos dos doentes de melhor desempenho social.

* Média da série. Sem informação individual.

** Nesta série: 1 doente necessitou de reposicionar os elétrodos; 1 de remoção total do estimulador por infeção do local; 2 de revisões das feridas cirúrgicas no trajeto dos cabos por infeção; 2 de revisões cirúrgicas com substituição do estimulador por infeção local (abdominal); 1 ruptura de um dos cabos sem revisão cirúrgica planeada à data da publicação.

ANEXO III – YGTSS

Parâmetros da escala Yale Global Tic Severity Scale (TGTSS): (50)

SEVERITY RATINGS

NUMBER	Motor	Phonic	
None	0	0	0
Single tic	0	0	1
Multiple discrete tics (2-5)	0	0	2
Multiple discrete tics (>5)	0	0	3
Multiple discrete tics plus as least one orchestrated pattern of multiple simultaneous or sequential tics where it is difficult to distinguish discrete tics	0	0	4
Multiple discrete tics plus several (>2) orchestrated paroxysms of multiple simultaneous or sequential tics that where it is difficult to distinguish discrete tics	0	0	5

FREQUENCY	Motor	Phonic	
NONE No evidence of specific tic behaviors	0	0	0
RARELY Specific tic behaviors have been present during previous week. These behaviors occur infrequently, often not on a daily basis. If bouts of tics occur, they are brief and uncommon.	0	0	1
OCCASIONALLY Specific tic behaviors are usually present on a daily basis, but there are long tic-free intervals during the day. Bouts of tics may occur on occasion and are not sustained for more than a few minutes at a time.	0	0	2
FREQUENTLY Specific tic behaviors are present on a daily basis. tic free intervals as long as 3 hours are not uncommon. Bouts of tics occur regularly but may be limited to a single setting.	0	0	3
ALMOST ALWAYS Specific tic behaviors are present virtually every waking hour of every day, and periods of sustained tic behaviors occur regularly. Bouts of tics are common and are not limited to a single setting.	0	0	4

ALWAYS Specific tic behaviors are present virtually all the time. Tic free intervals are difficult to identify and do not last more than 5 to 10 minutes at most.	0	0	5
--	---	---	----------

INTENSITY	Motor	Phonic	
ABSENT	0	0	0
MINIMAL INTENSITY Tics not visible or audible (based solely on patient's private experience) or tics are less forceful than comparable voluntary actions and are typically not noticed because of their intensity.	0	0	1
MILD INTENSITY Tics are not more forceful than comparable voluntary actions or utterances and are typically not noticed because of their intensity.	0	0	2
MODERATE INTENSITY Tics are more forceful than comparable voluntary actions but are not outside the range of normal expression for comparable voluntary actions or utterances. They may call attention to the individual because of their forceful character.	0	0	3
MARKED INTENSITY Tics are more forceful than comparable voluntary actions or utterances and typically have an "exaggerated" character. Such tics frequently call attention to the individual because of their forceful and exaggerated character.	0	0	4
SEVERE INTENSITY Tics are extremely forceful and exaggerated in expression. These tics call attention to the individual and may result in risk of physical injury (accidental, provoked, or self-inflicted) because of their forceful expression.	0	0	5

COMPLEXITY	Motor	Phonic	
NONE If present, all tics are clearly "simple" (sudden, brief, purposeless) in character.	0	0	0
BORDERLINE Some tics are not clearly "simple" in character.	0	0	1
MILD Some tics are clearly "complex" (purposive in appearance) and mimic brief "automatic" behaviors, such as grooming, syllables, or brief meaningful utterances such as "ah huh," "hi" that could be readily camouflaged.	0	0	2
MODERATE Some tics are more "complex" (more purposive and sustained in appearance) and may occur in orchestrated bouts that would be difficult to camouflage but could be rationalized or "explained" as normal behavior or speech (picking, tapping, saying "you bet" or "honey", brief echolalia).	0	0	3

MARKED Some tics are very "complex" in character and tend to occur in sustained orchestrated bouts that would be difficult to camouflage and could not be easily rationalized as normal behavior or speech because of their duration and/or their unusual, inappropriate, bizarre or obscene character (a lengthy facial contortion, touching genitals, echolalia, speech atypicalities, longer bouts of saying "what do you mean" repeatedly, or saying "fu" or "sh").	0	0	4
SEVERE Some tics involve lengthy bouts of orchestrated behavior or speech that would be impossible to camouflage or successfully rationalize as normal because of their duration and/or extremely unusual, inappropriate, bizarre or obscene character (lengthy displays or utterances often involving copropraxia, self-abusive behavior, or coprolalia).	0	0	5

INTERFERENCE

	Motor	Phonic	
NONE	0	0	0
MINIMAL When tics are present, they do not interrupt the flow of behavior or speech.	0	0	1
MILD When tics are present, they occasionally interrupt the flow of behavior or speech.	0	0	2
MODERATE When tics are present, they frequently interrupt the flow of behavior or speech.	0	0	3
MARKED When tics are present, they frequently interrupt the flow of behavior or speech, and they occasionally disrupt intended action or communication.	0	0	4
SEVERE When tics are present, they frequently disrupt intended action or communication.	0	0	5

IMPAIRMENT

NONE	0	0
MINIMAL Tics associated with subtle difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning (infrequent upset or concern about tics vis a vis the future, periodic, slight increase in family tensions because of tics, friends or acquaintances may occasionally notice or comment about tics in an upsetting way).	0	10
MILD Tics associated with minor difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning.	0	20
MODERATE Tics associated with some clear problems in self-esteem family life, social acceptance, or school or job functioning (episodes of dysphoria, periodic distress and upheaval in the family, frequent teasing by peers or episodic social avoidance, periodic interference in school or job performance because of tics).	0	30

MARKED Tics associated with major difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning.	0	40
SEVERE Tics associated with extreme difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning (severe depression with suicidal ideation, disruption of the family (separation/divorce, residential placement), disruption of social tics - severely restricted life because of social stigma and social avoidance, removal from school or loss of job).	0	50

SCORING

	<i>Number (0-5)</i>	<i>Frequency (0-5)</i>	<i>Intensity (0-5)</i>	<i>Complexity (0-5)</i>	<i>Interference (0-5)</i>	<i>Total (0-25)</i>
<i>Motor Tic Severity</i>						
<i>Vocal Tic Severity</i>						

<i>Total Tic Severity Score = Motor Tic Severity + Vocal Tic Severity (0-50)</i>	
<i>Total Yale Global Tic Severity Scale Score (Total Tic Severity Score + Impairment) (0-100)</i>	

ANEXO IV – Normas de publicação

Normas para publicação na revista Sinapse conforme obtidas da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN):

Normas de candidatura

1. Os trabalhos candidatos a publicação serão inéditos, e não deverão ser enviados para outras publicações.
2. Deverão ser remetidos por correio electrónico, em documentos anexos (*attached files*) Microsoft Word™, em qualquer versão actual.
3. Deverão ser evitados símbolos, sublinhados, palavras em maiúsculas, *bolds*, itálicos, notas de topo ou de rodapé, e artifícios formais.
4. As páginas não deverão ser numeradas.
5. Deverão ser redigidos em português ou em inglês. Poderão, excepcionalmente, aceitar-se trabalhos em francês ou espanhol.
6. Da primeira página constarão: título do trabalho, nome próprio, apelido, departamento ou serviço, instituição, profissão, cargo, endereço, telemóvel e correio electrónico de todos os autores.
7. A segunda página incluirá: o título do trabalho, o nome dos autores, o resumo, as palavras-chave e o título de cabeçalho; a morada institucional e o endereço de correio electrónico a incorporar no artigo.
8. A terceira página será a versão em inglês da segunda página, se o artigo foi redigido em português (e vice-versa). Se o artigo for redigido em francês ou espanhol, a terceira e quarta página serão versões em português e Inglês, respectivamente.
9. As restantes folhas incluirão as diferentes secções do trabalho. Os trabalhos originais incluirão as seguintes secções: introdução/objectivos, metodologia, resultados, discussão/conclusões e bibliografia. Os casos clínicos serão estruturados em introdução, caso clínico, discussão e bibliografia. As revisões incluirão, pelo menos, introdução, desenvolvimento, conclusões e bibliografia. Os editoriais e as cartas estarão isentos de organização em secções. No texto das secções, a identificação institucional será evitada, podendo ser acrescentada, se imprescindível, no fim do processo de avaliação e antes da publicação do artigo.
10. As tabelas e figuras deverão ser enviadas em documento adicional Microsoft Word™, uma por página, precedidas por uma página que inclua as notas correspondentes. As figuras serão enviadas em ficheiros GIF ou JPEG.
11. Os agradecimentos ou menções particulares constarão em página própria.
12. Os compromissos particulares ou institucionais (patrocínios, financiamentos, bolsas, prémios) serão expressos obrigatoriamente em página adicional.

Regras para elaboração do trabalho

1. Título

Será claro e informativo, representativo do conteúdo do artigo e captando a atenção do leitor. Não terá iniciais ou siglas, nem excederá vinte palavras. Sub-títulos genéricos ou vulgares como “caso clínico” ou “a propósito de um caso clínico” não serão aceites.

2. Autores e instituições

A autoria exige, cumulativamente, contribuições substanciais para:

- a) concepção e desenho, ou aquisição de dados, ou análise e interpretação de dados;

b) redacção ou revisão crítica de uma parte importante do seu conteúdo intelectual;

c) responsabilidade pela aprovação da versão final.

Cada um dos autores deve ter participado suficientemente no trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo.

A obtenção de financiamento, a colecção de dados ou a supervisão da equipa de investigação não justificam a autoria.

Todas pessoas designadas por autores devem cumprir os critérios; nenhuma pessoa qualificada para autoria deve ser excluída.

Membros do grupo de trabalho (coordenadores, directores, técnicos, consultores), que não cumpram os critérios internacionais de autoria, poderão ser listados em “agradecimentos”.

O número de autores será parcimonioso, particularmente em “Casos Clínicos”.

A inclusão e compromisso do nome das instituições é da responsabilidade dos autores.

3. Resumo

O resumo tem um limite máximo de 400 palavras. Não deve incluir abreviaturas. Deve apresentar-se estruturado.

Originais: Introdução, Objectivos, Metodologia, Resultados e Conclusões.

Revisões: Introdução, Objectivos, Desenvolvimento e Conclusões.

Casos clínicos: Introdução, Caso Clínico e Conclusões.

O resumo será coerente com o conjunto doo artigo.

4. Palavras-chave

Devem ser incluídas até seis palavras-chave, na língua original do artigo e em inglês, preferencialmente previstas na lista do *Medical Subject Heading List of the Index Medicus*.

5. Cabeçalho

Versão reduzida do título, para eventuais efeitos de composição gráfica.

6. Introdução / Objectivos

Exposição, completa e sucinta, do estado actual do conhecimento sobre o tema do artigo.

Expressão clara das motivações e objectivos que levaram ao planeamento do trabalho.

7. Metodologia

Descrever os critérios de selecção do material do estudo e o desenho do mesmo.

Usar unidades internacionais.

Assinalar os métodos estatísticos.

8. Resultados

Devem ser escritos os dados relevantes.

Os dados constantes de tabelas ou figuras não devem, em princípio, ser repetidos no texto.

As tabelas devem ser nomeadas em numeração romana (p. ex.: Tabela IV), por ordem de aparecimento no texto.

As figuras devem ser nomeadas em numeração árabe (p. ex.: Fig. 4.), pela ordem de aparecimento no texto.

A responsabilidade de protecção dos direitos de figuras previamente publicadas é da responsabilidade dos autores.

A publicação de fotografias de pessoas exige a completa dissimulação da sua identidade ou uma folha assinada de consentimento informado e parecer de uma

Comissão de Ética de uma instituição pública..

9. Discussão

Não voltar a apresentar resultados, evitando redundâncias.

Não mencionar dados que não foram apresentados nos resultados.

Dar-se-á relevo aos aspectos novos, reflectir sobre as limitações e justificar os erros ou omissões.

Relacionar os resultados com outros estudos relevantes.

As conclusões deverão basear-se apenas nos resultados.

Poderão fazer-se recomendações.

10. Bibliografia

As referências bibliográficas devem ser identificadas no texto através de numeração árabe, entre parêntesis, ao nível da linha.

Devem ser numeradas segundo a ordem de aparecimento no texto.

A referência deve incluir o apelido e inicial de todos os autores; se o artigo tiver mais de seis autores, devem ser referidos apenas os três primeiros, seguindo-se a expressão *et al.*

Os nomes dos autores devem ser seguidos por título do artigo, abreviatura da revista *segundo as recomendações do List of Journals Indexed in Index Medicus*, ano de edição, volume, primeira e última página.

As referências a livros devem incluir o título do livro, seguido do local de publicação, editor, ano, e páginas relevantes.

Se alguma referência se encontrar pendente de publicação deverá descrever-se como "in press". A referência a comunicações pessoais não é aceitável.

11. Dúvidas ou casos omissos

Serão resolvidos de acordo com as normas do ICMJE (<http://www.icmje.org>).