

Neuroestimulação periférica na Síndrome de Tourette: uma revisão de escopo

*Peripheral Nerve Stimulation in Tourette Syndrome:
a scoping review*

*Neuroestimulación periférica en el Síndrome de Tourette:
una revisión de alcance*

Ana Clara Simões Mattos¹, Beatriz Simões Mattos², Carlos Eduardo Freitas Dantas³, Matheus da Silva Costa⁴, Pedro Augusto Brandão Souza e Silva⁵, Rafael Luiz Nogueira Guimarães⁶, Stephanie Elizabeth Ramos Silveira⁷, Pedro Henrique Matheus Leão dos Santos⁸, Luciano Francisco de Luna Júnior⁹, Hugo Rafael de Souza e Silva¹⁰

1. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-5330-8807>

2. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-5457-459X>

3. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-1051-4408>

4. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-1733-4909>

5. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-2965-7112>

6. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-2354-5935>

7. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-6392-9305>

8. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-8853-8424>

9. Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-2351-6302>

10. Enfermeiro, graduado pela (FENSG/UPE), Doutorado em Psiquiatria e Psicologia Médica pela (EPM/UNIFESP), Professor Universitário da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7958-2474>

Resumo

Objetivo. Realizar uma revisão de escopo acerca da eficiência da neuroestimulação periférica em pacientes com Síndrome de Tourette (ST), comparando o resultado de diversas pesquisas.

Método. Utilizou-se a metodologia População, Contexto, Conceito (PCC) para nortear a elaboração da pergunta-problema, empregando as bases de dados PubMed, Lilacs e Embase. Na estratégia de busca foram usados os operadores booleanos e os descritores "Median nerve stimulation", "Tourette syndrome", "Tourette Disease", "Gilles de la Tourette Syndrome", "transcutaneous electric nerve stimulation", "Transcutaneous Electrical Stimulation", "Vagus nerve stimulation", "Vagal nerve stimulation". **Resultados.** Dos 58 artigos, foram selecionados seis. Diante do extraído, foi possível analisar a eficácia da Estimulação Nervosa Periférica na ST, que foi expressiva em curtos espaços de tempo (de segundos até alguns minutos), de modo que efeitos de longo prazo praticamente inexistiram. Contudo, tal observação se mostra incerta, tendo em vista marcas de subjetividade na avaliação (presentes no relato dos pacientes e nos critérios do profissional avaliador quanto à expressão clínica dos tiques e a sua melhora). É de consenso final, porém, que nos estudos avaliados, durante a estimulação houve melhora da intensidade e/ou da frequência dos tiques. **Conclusão.** A utilização da Estimulação Nervosa Periférica foi eficiente em prazos curtos, o que pode ser útil para momentos com mais tiques, como na fadiga e na ansiedade. Porém, é necessário que haja o

aperfeiçoamento da técnica e a realização de novos estudos com parâmetros mais objetivos para uma avaliação mais precisa dos efeitos a longo prazo da estimulação.

Unitermos. Estimulação Nervosa Periférica; Síndrome de Tourette; Estimulação do Nervo Mediano; Estimulação do Nervo Vago; Tratamento Neuropsiquiátrico

Abstract

Objective. To conduct a scope review on the efficiency of Peripheral Nerve Stimulation in patients with Tourette Syndrome (TS), by comparing the results of various studies. **Method.** The Population, Context, Concept (PCC) methodology was used to guide the formulation of the research question, employing the PubMed, Lilacs, and Embase databases. Boolean operators and descriptors such as "Median nerve stimulation", "Tourette syndrome", "Tourette Disease", "Gilles de la Tourette Syndrome", "transcutaneous electric nerve stimulation", "Transcutaneous Electrical Stimulation", "Vagus nerve stimulation", "Vagal nerve stimulation" were used in the search strategy. **Results.** Out of 58 articles, six were selected. Based on the extracted data, it was possible to analyze the efficacy of Peripheral Nerve Stimulation in TS, which was significant in short periods of time (from seconds to a few minutes), with virtually no long-term effects. However, this observation appears uncertain, due to the presence of subjective elements in the evaluation (found in the patients' reports and in the criteria of the evaluating professional regarding the clinical expression of tics and their improvement). It is a final consensus, however, that in the evaluated studies, there was an improvement in the intensity and/or frequency of tics during stimulation. **Conclusion.** The use of Peripheral Nerve Stimulation was efficient in short periods, which can be useful for moments with more tics, such as fatigue and anxiety. However, it is necessary to improve the technique and conduct new studies with more objective parameters for a more precise evaluation of the long-term effects of stimulation.

Keywords. Peripheral Nerve Stimulation; Tourette Syndrome; Median Nerve Stimulation; Vagus Nerve Stimulation; Neuropsychiatric Treatment

Resumen

Objetivo. Realizar una revisión de alcance sobre la eficacia de la neuroestimulación periférica en pacientes con Síndrome de Tourette (ST), comparando los resultados de diversas investigaciones. **Método.** Se utilizó la metodología Población, Contexto, Concepto (PCC) para orientar la elaboración de la pregunta-problema, empleando las bases de datos PubMed, Lilacs y Embase. En la estrategia de búsqueda se utilizaron los operadores booleanos y los descriptores "Median nerve stimulation", "Tourette syndrome", "Tourette Disease", "Gilles de la Tourette Syndrome", "transcutaneous electric nerve stimulation", "Transcutaneous Electrical Stimulation", "Vagus nerve stimulation", "Vagal nerve stimulation". **Resultados.** De los 58 artículos, se seleccionaron seis. Dada la información extraída, fue posible analizar la eficacia de la Estimulación Nerviosa Periférica en la ST, que fue significativa en períodos cortos (desde segundos hasta minutos), de modo que prácticamente no hubo efectos a largo plazo. Todavía, dicha observación parece incierta, dado que hay marcas de subjetividad en la evaluación (presentes en los informes de los pacientes y en los criterios del profesional evaluador con respecto a la expresión clínica de los tics y su mejora). Sin embargo, es un consenso que en los estudios evaluados, durante la estimulación hubo una mejora en la intensidad y/o frecuencia de los tics. **Conclusión.** La Estimulación Nerviosa Periférica fue eficaz en períodos cortos, lo que puede ser útil en momentos con más tics, como la fatiga y la ansiedad. Todavía, es necesario mejorar la técnica y realizar estudios con parámetros más objetivos para evaluar precisamente los efectos a largo plazo de la estimulación.

Palabras clave. Estimulación Nerviosa Periférica; Síndrome de Tourette; Estimulación del Nervo Mediano; Estimulación del Nervo Vago; Tratamiento Neuropsiquiátrico

Trabalho realizado na Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 20/03/2024

Aceito em: 06/06/2024

Endereço de correspondência: Ana Clara Simões Mattos. Av. Gov. Agamenon Magalhães. Santo Amaro. Recife-PE, Brasil. CEP 50100-010. Email: anaclara.mattos@upe.br

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Tourette (ST) é um distúrbio neuropsiquiátrico, caracterizado por tiques motores e vocais frequentes e oscilantes, com prevalência de acometer de três a oito a cada 1000 crianças¹. Essa síndrome é um importante alvo de pesquisas e assume um caráter heterogêneo a depender da pessoa acometida. Isso se torna ainda mais perceptível ao se analisar outras condições associadas à síndrome, a exemplo do Transtorno obsessivo-compulsivo, Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, Comportamento autolesivo, que podem se manifestar ou não nos indivíduos. Apesar da Síndrome de Tourette ter causa desconhecida, entretanto, fatores genéticos, infecções, exposição elevada do sistema nervoso à testosterona, dentre outros, podem aumentar a possibilidade de desenvolvimento dessa enfermidade.

Seu critério de diagnóstico está relacionado aos tiques, podendo-se usar como base o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition* ou a *International Classification of Disease*, os quais postulam que o indivíduo deve ter relatos de múltiplos tiques motores e pelo menos um fônico durante um ano e com início antes dos 18 anos, e o paciente não pode permanecer três meses seguidos sem esse sintoma. Ademais, os sintomas relatados não podem estar associados a substâncias ou outras condições médicas².

Também é importante destacar que a Síndrome de Tourette não apresenta cura, e os tratamentos visam à

redução dos sintomas e uma melhora na qualidade de vida dos acometidos. Dentre os tratamentos, pode-se destacar os psicoterápicos, controle dos tiques e controle comportamental, e os farmacológicos (normalmente relacionados com medicações antagonistas da dopamina). Além desses, pode-se destacar tratamentos alternativos, como: tratamentos imunomoduladores, terapias hormonais, acupuntura, cirurgias em casos mais severos, e, mais recentemente, tratamentos de eletroestimulação e neuromodulação, incluindo a estimulação somatossensorial periférica^{1,3}.

A Estimulação Nervosa Periférica funciona à base de pulsos elétricos realizados em pontos específicos, visando atingir determinados nervos periféricos, como o nervo mediano e o vago, e tendo como objetivo, no caso da Síndrome, a diminuição dos espasmos neurológicos e o controle dos tiques^{3,4}. Durante os testes com esse tratamento, foram constatados diminuição na quantidade de tiques durante a estimulação com descargas em frequências específicas, causando o mínimo de desconforto e podendo ser usado em uma idade variada⁵. Além disso, estudos realizados com frequências rítmicas e arrítmicas de estimulação mostraram que os participantes não conseguiam distinguir os dois tipos de frequência, reduzindo a possibilidade de efeito placebo⁵. Todos esses pontos, portanto, tornam a neuroestimulação periférica um tratamento alternativo no controle da Síndrome de Tourette. No entanto, questões como benefícios a longo prazo,

desconforto e tempo de estimulação geram divergências para a sua utilização^{3,5,6}. Tendo isso em vista, neste artigo, foram analisados seis estudos, na expectativa de esclarecer os benefícios e limitações da Estimulação Nervosa Periférica no controle da Síndrome de Tourette.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão de escopo, cujo objetivo é analisar os possíveis benefícios e as limitações da Estimulação Nervosa Periférica como tratamento para pacientes acometidos pela Síndrome de Tourette. Foi utilizada a estratégia PCC (População, Contexto e Conceito) para a elaboração da questão norteadora, a qual resultou no seguinte questionamento: “Quais são os possíveis benefícios e limitações da Estimulação Nervosa Periférica no tratamento de pacientes com Síndrome de Tourette?”.

O grupo incluído na revisão consiste especialmente de pacientes acometidos pela Síndrome que fizeram uso de Estimulação Nervosa Periférica. Por não fazer parte do objetivo da revisão de escopo, não foi estabelecido nenhum comparador específico. Essa revisão foi realizada em algumas etapas, todas baseadas no modelo proposto do Instituto Joanna Briggs para revisões de escopo e nas diretrizes propostas pelo “PRISMA Extension for scoping reviews” (PRISMA-ScR): “Title (title), Abstract (Structured summary), Introduction (Rationale, Objectives), Methods (Protocol and registration, Eligibility criteria, Information sources, Search, Selection of sources of evidence, Data

charting process, Data items, Critical appraisal of individual sources of evidence, Synthesis of results), Results (Selection of sources of evidence, Characteristics of sources of evidence, Critical appraisal within sources of evidence, Results of sources of evidence, Synthesis of results), Discussion (Summary of evidence, Limitations, Conclusions), Funding (funding)”⁷. O protocolo desta revisão foi submetido na “Open Science Framework” e pode ser consultado pelo endereço virtual: <https://osf.io/8ajq9>.

As informações para esta revisão foram adquiridas por meio da pesquisa de artigos publicados nas bases PubMed, Embase e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), visto que são bases de dados de referência para realização de pesquisa na área de saúde e possuem vasta literatura sobre os temas relacionados a essa área do conhecimento. Foi realizada uma busca dos termos na plataforma MESH e selecionados os descritores: “Median nerve stimulation”, “Tourette syndrome”, “Tourette Disease”, “Gilles de la Tourette Syndrome”, “transcutaneous electric nerve stimulation”, “Transcutaneous Electrical Stimulation”, “Vagus nerve stimulation”, “Vagal nerve stimulation”. As estratégias de busca utilizadas para cada base de dados estão explicitadas no Quadro 1.

A seleção inicial foi realizada por dois leitores independentes. De um total inicial de 58 artigos pré-selecionados, foram selecionados apenas nove artigos do PubMed e quatro do Embase. Buscou-se, como critério de corte, artigos duplicados nas bases de dados, títulos sem

relação com o assunto da pesquisa e, por último, a análise dos “abstracts” relevantes ao tema.

Quadro 1. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

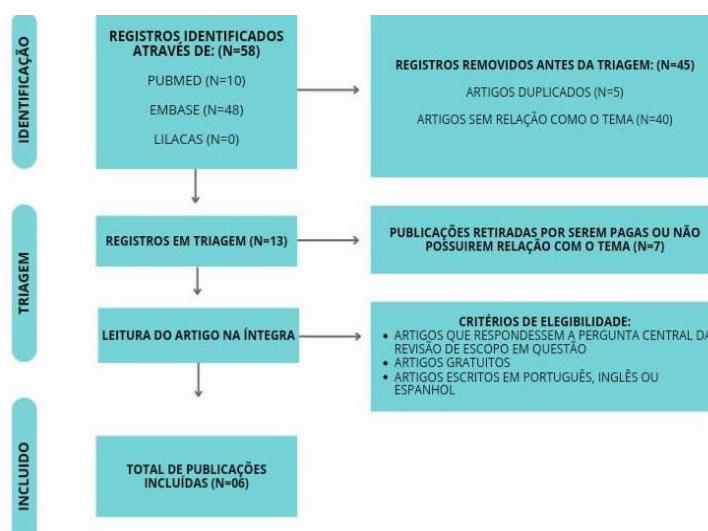
BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	NÚMERO DE ARTIGOS
PubMed	((transcutaneous electric nerve stimulation) OR (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) OR (Transcutaneous Electrical Stimulation) OR (Vagus Nerve stimulation) OR (Vagal nerve stimulation)) AND ((Tourette syndrome) OR (Tourette disease) OR (Tourette's Syndrome) OR (Gilles de la Tourette Syndrome) OR (Tourette syndrome/therapy))	10
Lilacs	transcutaneous electric nerve stimulation OR vagus nerve stimulation AND Tourette Syndrome	0
Embase	('gilles de la tourette syndrome'/exp OR 'gilles de la tourette syndrome') AND ('vagus nerve stimulation'/exp OR 'vagus nerve stimulation' OR 'median nerve stimulation'/exp OR 'median nerve stimulation' OR 'transcutaneous electrical nerve stimulator'/exp OR 'transcutaneous electrical nerve stimulator')	48

Posterior a isso, outros dois colaboradores realizaram a leitura completa dos artigos antepostos e, destes, selecionaram apenas seis com real adequação ao tema. Nessa etapa, utilizou-se como critério de inclusão artigos produzidos em inglês, português ou espanhol e que respondessem à pergunta central da revisão em questão, além de artigos de livre acesso. Artigos pagos e que não tratassem da Estimulação Nervosa Periférica para o tratamento da Síndrome de Tourette foram excluídos. A Figura 1 esquematiza o processo de pesquisa e de seleção dos artigos.

Por fim, foi realizada a fase de extração de dados. Nessa fase, os revisores utilizaram um arquivo no formato de tabela, criado no software gratuito “Planilhas Google”, por

meio do acesso institucional @upe.br, no site <https://docs.google.com/spreadsheets/>, para a extração. Nessa tabela, apresentada na seção de resultados, constam os seguintes dados dos artigos selecionados: título do artigo, nome dos autores e ano de publicação, objetivo, método, resultados e conclusões.

Figura 1. Fluxograma de pesquisa na literatura científica e critérios de seleção dos estudos.



RESULTADOS

Dos 58 artigos obtidos a partir das estratégias de busca empregadas foram selecionadas e incluídas neste trabalho seis^{3-6,8,9} produções científicas que respeitaram os critérios de inclusão determinados na metodologia. Dentre essas, tem-se: uma (mini) revisão da literatura⁴; um relato de caso⁸; um ensaio clínico cruzado, controlado e randomizado⁵; um ensaio clínico aberto⁶; um ensaio clínico

duplo cego *sham*-controlado⁹; e um estudo experimental³. Nesse quesito, é importante destacar que o ensaio aberto se apresentou como uma extensão do ensaio clínico cruzado.

Tabela 1. Características dos artigos incluídos: título, autores e ano de publicação, objetivo, método, resultados e conclusão.

Autores e ano da publicação	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
Hawksley <i>et al.</i> 2015 ⁴	Discutir a relação entre o sistema nervoso autônomo e a síndrome de Tourette.	Revisão bibliográfica.	Encontra nos dois relatos de caso analisados ^{5,10} melhoras no quadro de pacientes com Síndrome de Tourette a partir de estímulos no nervo vago.	Em um dos relatos ⁵ , houve melhora no escore de tiques, enquanto no outro relato ¹⁰ foi constatada uma melhora na sua severidade. Mais pesquisas são necessárias para confirmar a efetividade da intervenção.
Diamond <i>et al.</i> 2006 ⁸	Verificar a efetividade da terapia de estimulação do nervo vago (ENV) em paciente de 30 anos refratário ao tratamento medicamentoso.	Estudo de caso com um paciente de 30 anos. O paciente foi submetido à terapia de ENV. Um pontuador cego (não envolvido no tratamento) ficou responsável por avaliar o score de tiques (usando a escala modificada- <i>Rush Tic Scale</i> - RTS) em dois vídeos, um no qual o paciente está sob efeito da estimulação e outro sem o efeito dela. Os dois vídeos têm 3 minutos de duração. O RTS envolve 5 domínios.	O escore RTS apresentou uma diminuição de 16 para 12 tiques no total. Demonstrando uma melhora com a presença ENV.	Estudos controlados e longitudinais são necessários para avaliar que aspectos da Síndrome de Tourette podem ser modificados pela ENV.
Iverson <i>et al.</i> 2023 ⁵	Testar a Estimulação do Nervo Mediano (ENM) em um grupo de pacientes com Síndrome de Tourette.	Foram selecionados 32 participantes. O estudo foi randomizado, duplo cego e de desenho cruzado. Os pacientes e examinadores não sabiam a ordem da estimulação para cada grupo. Os examinadores sabiam apenas que dois dos grupos de pacientes seriam submetidos ora ao estímulo rítmico inicialmente ora ao estímulo rítmico posteriormente. As sessões foram gravadas.	As estimulações rítmica e arrítmica não apresentaram diferenças significantes. 25 dos 32 participantes relataram melhora significativa a partir da intervenção.	Os resultados foram substanciais, mas não foi possível refutar o placebo. A ENM é bem tolerada e reduz os tiques, mas os mecanismos inicialmente propostos não puderam ser confirmados.

Tabela 1 (cont.). Características dos artigos incluídos: título, autores e ano de publicação, objetivo, método, resultados e conclusão.

Autores e ano da publicação	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
Iverson <i>et al.</i> 2023 ⁶	Testar a ENM no uso livre e cotidiano.	31 pacientes receberam o aparelho de estimulação para uso livre durante 4 semanas. Os participantes deveriam informar sobre a intensidade dos tiques cada vez que o dispositivo era ligado ou desligado. Além disso, eles também eram solicitados a relatar a intensidade dos tiques em momentos aleatórios duas vezes ao dia, quando recebiam uma mensagem de texto.	Houve grande variação no tempo de uso e frequência de cada participante. Dois terços dos participantes indicaram melhora nos seus sintomas. Ao final, 78% dos participantes relataram desejo de continuar o tratamento.	O estudo dá suporte ao ensaio clínico cruzado ³ feito anteriormente, que sugere efeitos benéficos a partir da ENM. Além disso, tal estudo refere dificuldades no uso diário do aparelho. O estudo também refere limitação quanto à amostra.
Maiquez <i>et al.</i> 2023 ⁹	Avaliar a eficácia da ENM administrado de modo caseiro em pacientes com síndrome de Tourette que sofrem com tiques crônicos.	O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por estimulação do tipo <i>sham</i> . O dispositivo estimula o nervo mediano do paciente por 30 minutos ao dia, 5 dias por semana, durante 4 semanas. Os 135 pacientes foram selecionados para o estudo e divididos de forma randômica em 3 grupos: ativo, inativo e lista de espera.	Após as 4 semanas, os sintomas foram reduzidos significativamente no grupo submetido à estimulação.	A estimulação, usando dispositivo semelhante a um relógio, foi eficaz. São necessários mais estudos para clarificar o mecanismo de ação envolvido.
Morera <i>et al.</i> 2020 ³	Investigar o potencial uso terapêutico da ENM na diminuição dos sintomas da síndrome de Tourette.	Conta com a realização de alguns experimentos, sendo um deles a aplicação de pulsos rítmicos (10 Hz) em 16 participantes com Síndrome de Tourette.	Os resultados indicam que a ENM de 10 Hz induz uma pequena diminuição da iniciação do movimento do tique em comparação com o arritmico.	Apesar da estimulação ter atuado de maneira diferente entre os pacientes, os dados quantitativos da pesquisa revelam que, no geral, a ENM rítmica na banda MU (10 Hz) foi relevante para reduzir significativamente tanto a frequência quanto a intensidade dos tiques em indivíduos com Síndrome de Tourette ($p < 0,05$).

O período de publicação dos trabalhos selecionados variou de 2006 a 2023, sendo válido destacar que, dos seis artigos abordados, quatro foram publicados nos últimos cinco anos^{3,5,6,9}. Além disso, o desenvolvimento de tais estudos se deu inteiramente em países de língua inglesa: 50% (3) foram resultado da produção estadunidense^{5,6,8} e os outros 50% (3) resultaram da contribuição do Reino

Unido^{3,4,9}. Já sobre a quantidade total de participantes, foram utilizados, para esta revisão, os dados de 262 pacientes que participaram dos trabalhos selecionados, permitindo, assim, analisar os benefícios e as limitações da Estimulação Nervosa Periférica no tratamento da ST, de forma entender se há viabilidade na realização dessa técnica.

Frequência dos tiques

Os seis artigos escolhidos^{3-6,8,9} discursam acerca da frequência dos tiques, de modo que se observou uma melhora desse sintoma nos pacientes durante o período de estimulação. A (mini) revisão da literatura⁴ incluiu o relato de caso⁸ também selecionado neste trabalho, analisando o uso da estimulação do nervo vago (ENV) para o tratamento da ST. O resultado desse relato se manifestou em uma redução na frequência dos tiques, observado pela diminuição da "*modified Rush Tic Scale*" (RTS) de 4 para 2 no quesito das melhorias na frequência dos tiques motores e de 2 para 1 no quesito da frequência dos tiques fônicos. Entretanto, esse mesmo estudo também chegou à conclusão de que a aplicação da ENV não foi responsável por causar alteração no número de partes do corpo afetadas pelos tiques.

Nos outros quatro artigos selecionados^{3,5,6,9}, foi abordada a estimulação do nervo mediano (ENM). Diante disso, o ensaio clínico *sham*-controlado⁸ indicou uma melhora na intensidade dos tiques. Nesse estudo, comparando os pacientes que tiveram uma estimulação ativa com aqueles que tiveram uma estimulação *sham*, percebeu-

se que, o primeiro grupo acabou apresentando um número menor de tiques por minuto (TPM) durante a ENM (com uma diferença de redução de $-9,1$ TPM entre os dois métodos, respectivamente; $p < 0,01$) e durante o período de pós-estimulação (com uma diferença de redução de $-7,7$ TPM, $p < 0,02$). Desse modo, o grupo com uma estimulação ativa teve uma redução média de $-15,6 \pm 36,6$ TPM (que foi considerada como clinicamente significativa; $p = 0,03$), enquanto o grupo *sham* teve uma redução de $-7,7 \pm 17,3$ TPM, possibilitando, assim, ao indivíduo uma redução maior desse sintoma caso o paciente deseje utilizar a estimulação em períodos de maior quantidade de tiques.

Além disso, em conformidade com os outros artigos, no estudo experimental³, foi relatado que o uso da ENM provocou uma diminuição significativa na frequência dos tiques durante os quatro minutos analisados. Sendo assim, a média da frequência durante a ENM rítmica se apresentou como $87,6 \pm 71,4$ tiques dentro de quatro minutos, enquanto sem estimulação esse valor foi de $126,3 \pm 94,5$ ($p = 0,03$).

Já no ensaio clínico cruzado⁵, pontuou-se que, a partir de uma estimulação com frequência de 12Hz, ocorreram 28% menos tiques na visita dois em relação à visita um ($p = 0,0022$). Além disso, constatou-se uma redução de 19% na quantidade de tiques quando a estimulação estava ocorrendo em comparação com quando ela estava ausente ($p < 0,0001$). Ademais, o mesmo ensaio também evidenciou que, com relação à contagem do número de tiques, envolvendo um processo de cegamento, 12 participantes

obtiveram uma redução maior no dia de estimulação rítmica, ao passo que 18 participantes tiveram uma redução maior no dia arrítmico. Contudo, esse mesmo artigo destacou que as estimulações rítmicas e arrítmicas resultaram em efeitos semelhantes sobre a frequência dos tiques, de modo que a ritmicidade ou não da estimulação não interferiu de modo expressivo nesse resultado.

Por fim, no ensaio clínico aberto⁶, foi observado que, devido à ENM, houve uma melhora média de um ponto (pontuação adaptada do escore YGTSS - *Yale Global Tics Severity Scale*) na frequência dos tiques ($p < 0,001$). Desse modo, no geral, a frequência dos tiques melhorou de “3 = bastante frequentes” para “2 = às vezes”, de acordo com a avaliação dos pacientes. Além disso, nesse mesmo ensaio aberto, buscou-se encontrar se havia alguma associação entre esses resultados positivos e os resultados encontrados sobre a frequência dos tiques pelo ensaio cruzado³, o qual foi realizado anteriormente por uma equipe de pesquisa semelhante. Porém, ao contrário do esperado, não houve uma correlação significativa entre esses dados ($p = 0,33$).

Efeito sobre a severidade dos tiques

A severidade dos tiques foi abordada nos seis estudos incluídos^{3-6,8,9}, entre os quais cinco^{3,4,6,8,9} deles descreveram uma melhora expressiva. Acerca disso, o relato de caso envolvendo um paciente com diagnóstico de ST e Transtorno Depressivo Maior¹⁰, citado na (mini) revisão selecionada⁴, evidenciou melhorias na severidade dos tiques e nos

parâmetros clínicos devido à ENV. Ademais, no outro relato de caso⁸ presente na revisão⁴, o qual envolveu um paciente com ST e epilepsia parcial complexa, foi observado que a utilização da ENV resultou em uma redução da severidade dos tiques fônicos, representada pela queda da pontuação da RTS de 2 pontos para 1 ponto, apesar de não se ter observado significantes mudanças na gravidade dos tiques motores. Porém, é válido ressaltar a condição além da ST, que pode ter interferido no resultado.

O estudo duplo cego⁹ evidenciou que a parcela de indivíduos com uma estimulação ativa apresentou uma média de diminuição no valor do YGTSS-TTSS (*Total Tic Severity Score*) de 7,13, enquanto o grupo com a estimulação *sham* teve uma diminuição média de 2,13 e o grupo que não experienciou a ENM obteve uma redução de 2,26. Através de análises comparativas, também se obteve que: a) a magnitude da redução na pontuação do escore YGTSS-TTSS nos pacientes do grupo de estimulação ativa foi significativamente maior do que nos pacientes do grupo da lista de espera (diferença observada = -4,9; $p=0,02$); b) com relação a esse mesmo escore, as pontuações dos pacientes que utilizaram a estimulação *sham* e dos pacientes do grupo sem estimulação não divergiram substancialmente (diferença observada = -0,02; $p=0,5$); e c) a diferença na média da estimulação ativa e da estimulação *sham* foi significativa (diferença observada = -5; $p<0,02$).

Ademais, no estudo experimental³, também se encontrou que a ENM rítmica foi capaz de reduzir

significativamente a intensidade dos tiques (avaliada em uma escala de 1 a 5), de modo que a média da intensidade dos tiques sem estimulação correspondeu a $3,0 \pm 0,6$, enquanto a média com a ENM rítmica foi de: $2,8 \pm 0,6$ ($p=0,03$).

Porém, apesar desses resultados, foi encontrado, no ensaio clínico cruzado⁵, que a intensidade dos tiques foi pouco afetada pela ENM ($p=0,02$). Além disso, nas duas visitas realizadas com os pacientes individualmente (uma com realização de estimulação rítmica e outra com realização de estimulação arrítmica, em ordem aleatória), foram obtidos resultados semelhantes em relação à intensidade dos tiques ($p=0,94$), evidenciando também que as estimulações rítmicas e arrítmicas provocaram efeitos similares quanto a esse aspecto.

Por fim, no ensaio aberto⁶, notou-se uma diminuição média de 0,9 ($p<0,001$) na pontuação referente à escala YGTSS (cuja variação mensura de 0 a 5, no quesito da intensidade dos tiques), manifestando-se, no geral, como uma melhora do valor de "3" (moderado) para "2" (leve). Todavia, tal como ocorreu na frequência dos tiques, não foi encontrada uma correlação significativa entre os resultados desse ensaio aberto e os dados do ensaio cruzado⁵, realizados por equipes de pesquisa semelhantes, sobre a melhora da intensidade dos tiques ($p=0,08$).

Efeito sobre os impulsos premonitórios

O efeito da neuroestimulação periférica sobre os impulsos premonitórios da ST foi abordado em três

artigos^{3,5,8}. Entre eles, o relato de caso⁸ apresentou a informação de que, através da ENV, as sensações premonitórias do paciente melhoraram consideravelmente. Do mesmo modo, o ensaio clínico cruzado⁵ também evidenciou uma melhora dos impulsos premonitórios durante a realização da ENM ($p < 0,0001$), sendo que a estimulação rítmica e a arrítmica se mostraram semelhantes nesse sentido. Além disso, esse mesmo artigo descreveu que, em relação a esses impulsos, não se notou uma diferença significativa da primeira visita com estimulação para a segunda ($p = 0,59$), evidenciando que não houve prolongamento dos efeitos da estimulação entre esses dois encontros com os pacientes.

Já no estudo experimental³, foi relatado que, embora todos os 16 participantes tenham afirmado que os efeitos da ENM reduziram os impulsos premonitórios percebidos (os dados contínuos auto reportados pelos pacientes sobre tais impulsos mostraram uma diminuição geral de aproximadamente 33% durante a estimulação), a diferença entre a estimulação rítmica e a ausência de estimulação não foi significativa (médias da intensidade dos impulsos premonitórios auto reportados: sem estimulação $= 41,3 \pm 31,7$; com ENM rítmica $= 29,1 \pm 20,7$; $p = 0,09$).

Além disso, nesse mesmo estudo experimental³, foi encontrada uma correlação proporcional entre as mudanças das frequências dos tiques geradas pela ENM e as alterações dos impulsos premonitórios referidos pelos pacientes ($p = 0,005$). Isso significa que, quando uma dessas duas

variáveis aumenta, a outra também tende a aumentar, de modo que, com a redução dos tiques (graças à estimulação), esses impulsos também reduziram. Ademais, demonstrou-se que a diminuição na frequência de tiques por causa da ENM foi responsável por aproximadamente 56% da variação nos impulsos premonitórios relatados pelos pacientes.

Duração dos efeitos

A questão da duração dos efeitos da ENM é explorada em três dos artigos selecionados^{3,5,6}, os quais indicaram que a estimulação se destaca por ter benefícios momentâneos, isto é, de baixa duração. Segundo os resultados do ensaio clínico cruzado⁵, a variável de retardamento da estimulação não se mostrou significativa em nenhuma das análises feitas nos blocos de um minuto de estimulação (todos os p 's $>0,2$), indicando a inexistência de transferência dos efeitos por mais de 20 segundos após a sua realização, o que reflete para um uso mais imediato e momentâneo. da técnica, em que o paciente se encontre mais incomodado com a sintomatologia dos tiques. Também não se percebeu uma mudança significativa na frequência de tiques quando se compara os 20 minutos depois do último bloco de ENM com os cinco minutos antes desse mesmo bloco. Já de acordo com o estudo experimental³, três de 16 (18,75%) participantes afirmaram a permanência de alguns efeitos da estimulação depois de um certo tempo do término ENM, um fato que foi confirmado em análises posteriores dos vídeos realizados com os pacientes.

Ademais, no ensaio clínico aberto⁶, foi-se demonstrado que não houve prolongamento dos efeitos da ENM dentro de 60 minutos após a sua execução, tendo em vista que as respostas dos questionários realizados com os pacientes ao longo dos 60 minutos posteriores à estimulação e após esses 60 minutos não diferiram significativamente quanto à frequência e à intensidade dos tiques. Nesse sentido, foram obtidas diferenças médias de 0,1 ($p=0,2$) e de 0,3 ($p=0,77$), na frequência dos tiques e na sua intensidade, respectivamente.

Além disso, ainda no mesmo ensaio clínico aberto⁶, perguntou-se aos pacientes sobre o exato tempo de permanência dos efeitos após as sessões de ENM, e foi obtida a resposta média de 15 minutos. Contudo, por meio de questionários respondidos pelos pacientes entre os 10 primeiros minutos logo após o término da estimulação e depois desse intervalo de tempo, foi constatado que não houve uma diferença significativa na frequência e intensidade dos tiques entre esses períodos, com uma diferença média, respectivamente, de 0,4 ($p=0,30$) e de 0,3 ($p=0,47$) na pontuação do YGTSS referente a esses aspectos. Esse último achado revelou que não houve extensão dos efeitos da ENM em um curto intervalo de tempo após a sua realização.

Outras medidas que também indicaram a brevidade dos efeitos da ENM, no ensaio aberto⁶, foram: o fato de que, ao final do trabalho, não se percebeu uma alteração significanteno valor inicial da escala de PUTS (*Premonitory Urge for Tics Scale*) dos pacientes, com diferença média de

-0,9 ($p=0,35$); além de que o questionário de tique adulto (ATQ) dos pacientes também não mudou de forma significativa, com uma diferença média de 0,7 ($p=0,84$).

Resposta clínica

Em três dos artigos selecionados^{3,6,9} foi trazida a informação de que a estimulação se manifestou de forma diferente nos participantes, tendo em vista a idade, sexo, doenças associadas e intensidade diferente da ST, sendo mais responsiva em alguns pacientes do que em outros. Nessa linha de raciocínio, o ensaio clínico aberto⁶ classificou os pacientes que pontuaram um escore de 3 ou mais de acordo com a CGI-I (*Clinical Global Impressions-Improvement*), ou seja, que obtiveram uma melhora pelo menos mínima dos seus sintomas, como responsivos à estimulação. Desse modo, foram considerados como responsivos dezoito participantes, enquanto os não responsivos corresponderam a nove dos pacientes. Porém, apesar disso, é válido ressaltar que não foi encontrado nenhum dado estatístico relevante que fosse capaz de diferenciar aqueles que responderam à estimulação daqueles que não responderam, o que pode estar associado à diversidade da amostra.

Já no estudo *sham*-controlado⁹, utilizou-se como critério, para uma resposta clínica significativa e positiva de diminuição da intensidade dos tiques, a redução de pelo menos 25 percentis no YGTSS-TTSS na última semana do período de quatro semanas estabelecido para o estudo.

Nesse sentido, 59% do grupo que recebeu uma estimulação ativa atingiram esse critério, enquanto 33% do grupo com a estimulação *sham* atingiram tal meta. Assim, a responsividade do grupo com a estimulação ativa foi substancialmente maior que a do grupo que recebeu a estimulação *sham*. A partir dessa análise, foi determinado que, comparada ao emprego estimulação *sham*, a utilização da estimulação ativa possuiu uma associação positiva com a obtenção de uma resposta clínica significativa, e foi descoberto que a probabilidade relativa para que a ENM ativa atingisse o critério estipulado para a responsividade significativa correspondeu a 67%.

Por fim, no estudo experimental³, foi observado que os indivíduos que possuíam uma sintomatologia mais severa acabam obtendo um benefício maior através da realização da ENM rítmica. Desse modo, de acordo com a análise de regressão múltipla realizada, notou-se que as pontuações dos tiques fônicos e dos impulsos premonitórios (com base no YGTSS e no PUTS, respectivamente) se destacaram como preditores significantes para que a estimulação gerasse alterações na intensidade dos tiques.

Relação entre a melhora dos tiques e a coexistência de outras condições

Duas entre as seis pesquisas selecionadas também fizeram uma reflexão acerca da possível influência de outras condições e distúrbios nos efeitos da ENM^{5,9}. Diante disso, no ensaio clínico cruzado⁵, buscando verificar se alguma das

características individuais estava associada a diferentes resultados entre as estimulações rítmica e arrítmica, foi encontrado que somente a condição de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) do tipo hiperativo-impulsivo possuiu uma correlação significativa com a diferença na pontuação de melhora no número de tiques dos participantes, considerando os dois tipos estimulação ($p=0,01$). Assim, a partir desses dados, foi observado que aqueles pacientes com maior hiperatividade-impulsividade obtiveram uma maior probabilidade de melhora no dia em que se aplicou a estimulação arrítmica do que no dia em que se utilizou a estimulação rítmica.

Já no estudo *sham*-controlado⁹, também se procurou encontrar interferência de outros distúrbios no efeito da estimulação, de modo que foi feita uma análise de regressão múltipla, a fim de predizer o YGTSS-TTSS na última semana do estudo (semana quatro), sendo investigadas algumas variáveis obtidas no começo do trabalho que poderiam influenciar nos resultados obtidos, como o grupo (ou a condição de estudo) em que os pacientes foram distribuídos (estimulação ativa, estimulação *sham* e sem estimulação), CYBOCS-total, Obsessões CYBOCS, Compulsões CYBOCS, pontuação padronizada de TDAH e Pontuação do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI). Nesse sentido, foi percebido que somente a condição de estudo ($p<0,02$) e a pontuação CYBOCS-total (*Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale - total*, utilizada para avaliar sintomas do Transtorno Obsessivo Compulsivo) ($p<0,05$) foram preditores que se

relacionaram de modo significativo com o YGTSS-TTSS obtido no final da pesquisa ($p < 0,01$). Assim, constatou-se que apenas esses fatores influenciaram de fato a magnitude da redução dos tiques ao final do estudo.

Incômodos

Uma das possíveis limitações da técnica são os incômodos associados, de modo que essa questão foi abordada em três das produções científicas selecionadas^{3,5,6}. Nessa perspectiva, de acordo com os resultados do ensaio clínico cruzado⁵, praticamente não ocorreram efeitos adversos devido à ENM, visto que o desconforto foi avaliado pelos participantes como ausente ou mínimo em 57 das 64 visitas totais. Do mesmo modo, o ensaio clínico aberto⁶ revelou que o desconforto médio durante a estimulação (medido através de uma escala de 0 a 3, adaptada do índice de eficácia da CGI-I) foi avaliado pelos pacientes com o valor de "1" (desconforto notável, mas não severo o suficiente a ponto de preocupar o paciente ou de fazê-lo desligar o aparelho).

Além disso, esse mesmo ensaio buscou analisar as possíveis relações entre a frequência dos tiques, a amplitude usada na ENM e o desconforto da estimulação, obtendo que: não houve correlação significativa entre a melhora na frequência dos tiques e a amplitude empregada no estimulador ($p = 0,44$), nem entre a melhora na frequência dos tiques e o desconforto sentido durante a estimulação ($p = 0,11$), nem entre a melhora na intensidade dos tiques e

a amplitude empregada ($p=0,8$) e nem entre a melhora na intensidade dos tiques e o desconforto sentido na estimulação ($p=0,13$). Contudo, foi constatada uma tendência entre o uso de maiores amplitudes e uma maior sensação de desconfortos ($p=0,088$).

Ademais, no mesmo ensaio aberto⁶ também se obtiveram algumas observações dos participantes sobre incômodos associados ao equipamento. Nesse sentido, foram identificadas reclamações acerca do dispositivo da neuroestimulação elétrica transcutânea (TENS), cujo formato possuía muitos fios e adesivos que atrapalhavam o uso diário. Também houve reclamações sobre a alta sensibilidade do dial de amplitude, de modo que pequenas mudanças no aparelho poderiam resultar em alterações consideráveis na sensação da estimulação. Apesar disso, não foi percebido nenhum efeito adverso grave, e a experiência de desconforto variou bastante (desde a ausência de desconforto até um incômodo que excedia a percepção dos benefícios relacionados ao equipamento). Adicionalmente, de 31 pacientes, dois tiveram uma irritação cutânea local e dois pacientes relataram que a ativação muscular associada à estimulação limitou a capacidade de destreza nas mãos.

Por fim, também sobre a temática dos incômodos, no estudo experimental³, de 19 iniciais, três participantes desistiram de continuar a pesquisa devido ao desconforto, e outros três tiveram que reduzir em 80% a intensidade da ENM. Porém, tais pacientes aparentavam estar mais

nervosos com a participação ou eram os mais jovens do grupo selecionado.

Efeitos da estimulação sobre os movimentos volitivos e a atenção

O estudo experimental³, de modo particular, procurou explorar se a ENM poderia interferir na execução de movimentos volitivos e, conseqüentemente, em atividades cotidianas, algo que poderia constituir uma limitação do procedimento. Nesse sentido, a pesquisa demonstrou, por meio de estudos que analisaram e compararam o tempo de reação de escolha dos participantes a estímulos visuais, durante as estimulações rítmica e arrítmica, que o tempo de reação médio (de respostas corretas) foi mais lento durante a estimulação rítmica do que durante a arrítmica. Porém, apesar de significativa, essa influência teve uma dimensão bastante pequena, não levando a um prejuízo na execução dos movimentos volitivos.

Ademais, esse mesmo artigo³ também investigou a possibilidade de interferência da ENM na função cognitiva dos pacientes, por meio da realização de um teste de desempenho contínuo (CPT) exigente, a fim de observar os efeitos da aplicação da estimulação rítmica na atenção dos participantes. Nessa perspectiva, as médias de erros cometidos em condição de estimulação e de não estimulação não diferiram significativamente (média total de erros: sem estimulação = $11,9 \pm 5,1$; MNS rítmico de 12Hz = $12,3 \pm 4,9$; $p=0,65$; não houve nenhum efeito significativo da

estimulação sobre a média do tempo de reação para resoluções certas, em comparação com a ausência de estimulação, $p=0,35$). Assim, constatou-se que não houve influência da ENM na quantidade de erros cometidos durante o teste, indicando que a estimulação não causou efeitos de distração significantes nos pacientes.

Avaliação dos pacientes e dos investigadores

Outra maneira de medir a eficácia da ENM encontrada nos artigos foi por meio das avaliações dos próprios pacientes e do investigador que observou a atuação da estimulação nos participantes. Diante disso, segundo o ensaio clínico cruzado⁵, 25 de 32 participantes avaliaram a última visita como “significativas” ou “muito significativas” na escala CGI-I, indicando o benefício da estimulação (CGI-I da avaliação dos participantes: $2,69 \pm 1,03$ na ENM rítmica e $2,39 \pm 0,99$ na arrítmica, considerando que 2 = “houve uma grande melhora” e 3 = “houve uma melhora mínima”). Do mesmo modo, a avaliação do investigador acompanhou a percepção dos pacientes, visto que resultou em 26 de 32 respostas com essa mesma classificação dos participantes, com as médias de $2,41 \pm 0,91$ (para a estimulação rítmica) e $2,56 \pm 1,01$ (para a estimulação arrítmica).

Já no quesito da comparação entre a estimulação rítmica e a arrítmica realizada nesse mesmo ensaio⁵, oito participantes relataram uma melhora maior dos sintomas durante a estimulação rítmica do que durante a arrítmica, enquanto outros 15 perceberam uma melhora maior com a

estimulação arritmica. A avaliação do investigador, entretanto, classificou 12 casos em que a estimulação rítmica obteve resultados melhores e 11 casos em que ocorreu a situação inversa.

Além disso, no ensaio clínico aberto⁶, 66% dos participantes pontuaram (de acordo com a escala CGI-I) os sintomas entre “grande melhora” ou “uma mínima melhora”, e somente um paciente relatou uma piora mínima durante a pesquisa. Ademais, corroborando esse resultado, também se notou que as respostas da escala CGI-I tiveram uma relação com a frequência e a intensidade dos tiques encontradas no escore da EMA (Avaliação Momentânea Ecológica), a qual foi respondida pelos pacientes ao longo da pesquisa.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia dos tiques e estimulação periférica

Quanto à questão fisiopatológica da doença, os tiques e impulsos associados à ST podem ser considerados como um excedente de produção motora, constituindo um “ruído motor”. Nesse sentido, uma das teorias que tentam explicar esse mecanismo se baseia em um princípio abrangente, que seria o processamento do ruído neural e a adaptação da relação-sinal ruído (SNR) durante o processamento da informação. Assim, a ST seria um distúrbio associado à alteração da relação-sinal ruído¹¹.

Esse ruído pode surgir em diferentes estágios do processamento sensório-motor, podendo ser um “ruído sensorial”, “ruído de planejamento” ou “ruído de execução”.

Ademais, sua ocorrência pode estar relacionada devido ao aumento da atividade na via direta dos núcleos da base com uma desinibição concomitante das projeções tálamo corticais, algo que é encontrado na ST, o que gera à ocorrência espontânea de ações induzidas anteriormente, que seriam os tiques, não sendo previstos pelas regiões corticais motoras de nível superior¹¹.

É válido mencionar também que os tiques tendem a lembrar movimentos espontâneos, de modo que problemas para a enfermidade devem surgir principalmente durante mecanismos relacionados à preparação do movimento e à percepção da intencionalidade dos movimentos. Nesse contexto nota-se uma maior propensão na ST para formar ligações ou associações com os antecedentes sensoriais, incluindo impulsos e movimentos. Assim, os tiques seriam ligações sensório-motoras pré-fabricadas, mas insuficientemente controláveis e inapropriadas no contexto, competindo com ligações sensório-motoras que são contextualmente relevantes: as ações voluntárias¹¹.

Essas questões fisiopatológicas estão relacionadas, inclusive, com os exames de imagem feitos em indivíduos com a ST, os quais mostram alterações nos núcleos da base, no putâmen, no córtex pré-frontal, no estriado e tálamo. Assim, isso é capaz de afetar o sistema límbico, o motor e o de linguagem, influenciando no circuito envolvendo o córtex órbito-frontal, o estriado e o tálamo, sendo esse circuito essencial para o processamento cortical de informações, para o início das respostas comportamentais e

cognitivas, e para o controle motor (estando mais associado à iniciação de movimentos voluntários)¹².

Explorando agora a modulação da relação sinal-ruído, ela está relacionada a princípios de controle ou modulação de ganho. Dessa maneira, é válido ressaltar que, na ST, um aumento do controle de ganho pode significar uma amplificação da responsividade de um sistema de processamento de informações aos sinais recebidos e um aumento de sua capacidade de dissociar o sinal do ruído. Assim, o alto controle de ganho pode ser associado a menos ruído. Nesse sentido, seguindo essa linha, na ST, ocorreria uma baixa SNR e um menor controle de ganho, visto que as decisões que dependem da distinção entre informações relevantes (o sinal) e irrelevantes (o ruído) sofrem com o aumento do ruído¹¹.

Ademais, é válido ressaltar que os tiques em pacientes com ST provavelmente também estão relacionados a um estado hiper dopaminérgico. Nesse sentido, pode-se pensar, primeiramente, que o SNR seja aumentado em vez de diminuído na síndrome, porém a ocorrência do oposto disso pode ser explicada pela curva em forma de U invertido de funcionamento da dopamina, significando uma ação ótima da dopamina e desempenho (motor) no pico, e com um funcionamento abaixo do ideal na subida e na descida da curva. Assim, essa última questão pode ocorrer na ST, levando a um estado de SNR reduzido. Dessa maneira, a redução da atividade da dopamina provavelmente está ligada à melhora dos tiques, gerando um aumento do SNR¹¹.

Ademais, os mecanismos de controle de ganho e seu impacto na SNR também estão ligados às ações do sistema da norepinefrina (NE), além da dopamina, e a base neural das alterações do SNR na ST são provavelmente alterações estruturais e funcionais nas redes fronto estriatais e na transmissão dopaminérgica¹¹.

Outro sistema importante na ST seria o sistema GABAérgico por causa da neuropatologia dos gânglios da base, havendo um número reduzido e distribuição alterada de interneurônios colinérgicos inibitórios GABAérgicos predominantemente nas áreas sensório-motoras e associativas do estriado. Isso provavelmente acaba resultando em desequilíbrios excitatórios entre os circuitos sensório-motores e associativos córtico-estriato-tálamo-corticais parcialmente segregados¹¹.

Já quanto à possibilidade de melhora desses tiques, é possível mencionar tratamentos que envolvam o sistema dopaminérgico, os sistemas NE ou o GABAérgico. Nesse sentido é importante entender que o NE e o sistema GABAérgico influenciam um ao outro, e essa influência recíproca depende de qual tipo de receptor noradrenérgico é ativado, sendo o receptor $\alpha 2$ o que aumenta as funções cognitivas, como o processamento de estímulos sensoriais e a memória de longo prazo, enquanto a ativação dos receptores $\alpha 1$ e dos receptores β de menor afinidade tendem a comprometer essa qualidade. Ademais, o sistema do GABA, particularmente no motor suplementar, é considerado relevante para a supressão bem-sucedida de tiques¹¹.

Assim, incluindo, nesse contexto, a neuroestimulação periférica, nota-se que uma maneira de modular tanto as funções cognitivas relacionadas ao NE quanto ao GABA é a Estimulação Transcutânea do Nervo Vago Auricular (atVNS), visto que o tVNS auricular pode influenciar o sistema NE predominantemente por meio de receptores α_2 , sendo possível que haja um aumento do SNR, gerando um ganho de controle e a diminuição de tiques e impulsos. Assim, os mecanismos neurobiológicos relacionados aos potenciais efeitos benéficos do tVNS em tiques e impulsos nessa doença são um ajuste na SNR e uma melhora dos processos de controle de ganho ao atuar conjuntamente no sistema noradrenérgico e GABAérgico, diminuindo o ruído sensório-motor aumentando a relação sinal-ruído¹¹.

Já em relação à ENM, um dos artigos selecionados⁵ trouxe que uma possibilidade é que os tiques refletem padrões de disparo patológicos em redes cerebrais relevantes e o MNS seria capaz de interromper esse padrão de disparo anormal, algo que, segundo os resultados obtidos no estudo, não depende da ritmicidade da estimulação. Outra questão sugerida, está baseada na observação da alta frequência dos efeitos premonitórios, da hipersensibilidade sensorial e da associação com a hiperatividade na ST, além do fato que o exercício físico tende a melhorar os tiques. Desse modo, a outra hipótese seria que o cérebro de um indivíduo com essa doença espera um tipo e uma quantidade específica de entrada de sinais para o córtex somatossensorial primário (S1), e que o *feedback*

somatossensorial gerado pelos tiques pode gerar essa entrada quando ela não é fornecida pelo ambiente. Assim, a entrada de sinais que o MNS fornece ao S1 poderia gerar uma diminuição tanto na vontade de tique quanto na gravidade do tique, como foi observado com o MNS rítmico ou arrítmico. Apesar dessas teorias, podem ser outros mecanismos que consigam explicar o benefício dessa estimulação.

Análise dos resultados dos artigos

A seleção dos artigos demonstra que o tratamento com neuroestimulação periférica tem maior investigação nos países de língua inglesa, sendo todas as pesquisas (6) oriundas dos Estados Unidos e do Reino Unido. Tais constatações indicam um certo enviesamento da produção científica relacionada a esse assunto, sendo mais robusto nos contextos culturais de países desenvolvidos. É possível supor, também, que isso seja fruto do critério de exclusão que filtra somente artigos gratuitos para compor o escopo das evidências da revisão.

Dos seis estudos incluídos, todos indicaram uma melhora geral na frequência dos tiques em curtos períodos de tempo, seja a partir da observação de um espectador-avaliador, como no relato de caso⁸, seja pela autopercepção dos pacientes, como no ensaio cruzado⁵. Entretanto, apesar desses resultados, devido aos poucos estudos na área, essas constatações podem não condizer totalmente com os efeitos da ENP em uma população mais ampla e diversa. Por isso,

novos estudos devem ser conduzidos no sentido de acompanhar os pacientes e o respectivo desfecho dessa variável (frequência dos tiques) com a intervenção, sendo fundamental a produção de ensaios clínicos controlados e randomizados.

Os métodos de intervenção terapêutica analisados por esta revisão de escopo são originados da estimulação periférica, sendo encontradas a ENV na revisão⁴ e no relato de caso⁸, e a Estimulação do Nervo Mediano nos demais estudos^{3,5,6,9}. Essa última, conforme abordado no ensaio cruzado⁵, pode empregar a emissão de feixes pulsáteis rítmicos (obtendo uma variação de tempo igual entre os pulsos) ou arrítmicos (obtendo uma variação de tempo oscilante entre os pulsos).

Já dentro das investigações da severidade da ST, foi desenvolvido um método de avaliação dos tiques: a *"modified Rush Video-Based Tic Rating Scale"*, utilizada na análise das gravações da estimulação periférica com pacientes portadores da síndrome. Conforme abordado no relato de caso⁵, o objetivo dessa escala é realizar um acompanhamento dos pacientes através da avaliação dos tiques por um espectador-avaliador, averiguando a medida da sua frequência e intensidade, bem como a quantidade de partes do corpo afetadas.

Apesar disso, devido à variação de discernimento individual do avaliador entre o que significa uma expressão clínica dos tiques, admite-se um risco de viés, além de que os tiques podem se apresentar de várias maneiras. A fim de

reduzir esse enviesamento, é preciso que mais de um avaliador se exponha repetidamente a diversos vídeos dos pacientes.

No tocante à aferição da intensidade dos tiques, o escore padrão-ouro é o YGTSS-TTSS, uma forma de avaliação clínica que utiliza informações de maneira retrospectiva e auto reportada do paciente acerca dos tiques, somada a uma avaliação do médico. Esse método também pode vir a resultar em alguns erros, devido a informações imprecisas que o paciente pode relatar ao profissional.

Ademais, tanto a “modified Rush Video-Based Tic Rating Scale” como o YGTSS-TTSS podem avaliar ambos os tiques motores (resultados de repetições de movimento nos membros inferiores, superiores, tronco ou cabeça) e fônicos (relacionados à produção de sons e palavras de maneira espontânea e sem um sentido específico)^{8,9,13}.

É válido pontuar que, no relato de caso⁸, devido ao pequeno espaço amostral de um paciente, o risco de viés é alto. Esse estudo foi o único que não encontrou uma relação entre a estimulação nervosa e a diminuição da severidade dos tiques motores, apenas havendo uma melhora na frequência desses tiques.

No estudo *sham*-controlado⁹, a taxa de êxito maior da estimulação ativa do que na estimulação *sham* (que apenas simula a estimulação ativa) sugere a melhora dos tiques durante a estimulação. De modo semelhante, os demais artigos também trouxeram que a estimulação possui um

efeito capaz de melhorar alguns elementos dos tiques em períodos de tempo próximos à estimulação.

O ensaio cruzado⁵, por sua vez, achou associação entre uma outra condição clínica (o TDAH, do tipo hiperativo-impulsivo) e a diferença de melhora no número de tiques no estímulo rítmico e arrítmico. Tal estudo determinou que os pacientes que apresentam essa condição têm uma chance maior de obter melhores resultados com a estimulação arrítmica.

Ademais, metade dos estudos incluídos apontaram uma breve duração dos efeitos da ENM. Tal evidência revela que existe uma efemeridade na extensão dos efeitos, que geralmente varia de segundos a poucos minutos.

Diante desse efeito momentâneo, é importante analisar possíveis aplicações para o uso da técnica pelos pacientes. Em relação a isso, sabe-se que, apesar da cronicidade da ST, a frequência e a severidade dos tiques tendem a variar ao longo do tempo, e algumas circunstâncias podem piorar ou melhorar esse sintoma incômodo¹⁴. Algumas dessas pioras podem estar relacionadas à fadiga, à perda de sono, à ansiedade, a situações de conflitos sociais e a alguns tipos de pensamento, como os pensamentos de antecipação dos tiques ou de que os próprios tiques podem acabar interferindo em alguma atividade, por exemplo¹⁴. Assim, diante de situações como essas, quando o paciente desejar possuir uma melhora mais imediata e momentânea desse sintoma, a ENP se torna uma opção, de modo que o paciente consegue diminuir seus tiques no momento, possibilitando

que ele se acalme mais e busque alternativas para uma melhora das circunstâncias prejudiciais ao seu redor. Seguindo esse raciocínio, alguns participantes do ensaio aberto, na forma de um comentário, indicaram que usariam a estimulação, mas somente quando seus tiques tivessem piores⁶.

Além disso, em relação aos possíveis incômodos do procedimento, no ensaio cruzado⁵, 57 dos 64 pacientes acompanhados não relataram nenhum incômodo no tratamento de ENM. Dentre aqueles que relataram desconforto, a pontuação situou-se no geral entre grau leve a moderado, contudo, dois pacientes apresentaram irritações cutâneas, três desistiram devido ao desconforto e outros três pediram para diminuir em 80% a potência máxima, mas prosseguiram os exames.

Já com relação à avaliação do tratamento pelos pacientes, no ensaio cruzado⁵, 25 de 32 dos pacientes apontaram alguma melhora nos tiques, tendo esse grau de melhora uma relação direta com a intensidade e frequência dos encontros nos quais foi realizada a ENP. Em contrapartida, um paciente, no ensaio aberto⁶, reportou uma piora mínima dos sintomas durante o estudo.

Além disso, no ensaio clínico cruzado⁵, foi relatado pela maioria, um maior grau de melhora na frequência dos tiques na terapia de estimulação arritmica se comparada a rítmica, enquanto os examinadores perceberam uma pequena vantagem da terapia rítmica em relação à arritmica, nesse mesmo quesito. Contudo, as hipóteses que tentam explicar

esses fenômenos se baseiam fortemente em especulações, sendo necessário mais estudos para um maior esclarecimento acerca do tema.

Outra análise, realizada pelo estudo experimental³, abordou a possibilidade de a ENM provocar algumas limitações relacionadas à execução de movimentos voluntários ou à função cognitiva e intelectual do paciente (como prejuízos à atenção). Os resultados encontrados evidenciam que tal procedimento não gera alterações expressivas quanto a essas questões, o que ressalta o potencial da estimulação periférica como uma intervenção clínica segura para o tratamento dos sintomas da ST.

Desse modo, devido à presença de um espaço amostral reduzido na maioria dos estudos, é de grande importância a produção de novos ensaios com um contingente populacional mais expressivo. Nesse sentido, é necessário selecionar uma amostra mais numerosa e diversa, que atinja os critérios de investigação, a fim de agrupar dados mais robustos e com menor risco de enviesamento. Apesar disso, é possível dizer que a Estimulação Nervosa Periférica consegue promover um melhor bem-estar momentâneo do paciente.

CONCLUSÃO

As informações analisadas evidenciaram que a ENP se mostrou capaz de diminuir o sintoma dos tiques da ST durante a estimulação. Nesse sentido, a ENV e a ENM foram capazes de provocar uma redução da intensidade e da frequência dos tiques e dos impulsos premonitórios, mas em

apenas um curto período. Contudo, é válido ressaltar que essa técnica apresentou limitações importantes, inclusive, sendo possível citar a baixa duração dos efeitos da estimulação. Apesar disso, ela levou majoritariamente a desconfortos leves ou inexistentes.

Assim, diante da baixa duração dos seus efeitos, essa estimulação se constitui como uma maneira do paciente buscar uma melhora momentânea dos tiques, tendo em vista que a ST é uma doença crônica com momentos de maior e menor frequência e intensidade desse sintoma. Desse modo, quando houver uma piora dos tiques, em momentos de ansiedade, por exemplo, ele pode usar a técnica até que consiga se acalmar, buscando melhorar os fatores externos que afetam negativamente seus tiques.

Apesar disso, são necessários mais estudos sobre a neuroestimulação periférica, principalmente abordando a longevidade dos efeitos, buscando aprimorar os métodos empregados e ampliar a amostra, a fim de se obter resultados mais concretos e uma maior confiabilidade sobre as aplicabilidades dessa estimulação na ST.

REFERÊNCIAS

- 1.Santos MLS, Gregorutti CC, Lins SRA. Síndrome de Tourette no Brasil: uma revisão de escopo. Rev Neurocienc 2023;31:1-25. <https://doi.org/10.34024/rnc.2023.v31.15658>
- 2.Chou CY, Agin-Liebes J, Kuo SH. Emerging therapies and recent advances for Tourette syndrome. Heliyon 2023;9:e12874. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12874>
- 3.Morera Maiquez B, Sigurdsson HP, Dyke K, Clarke E, McGrath P, Pasche M, *et al*. Entraining Movement-Related Brain Oscillations to Suppress Tics in Tourette Syndrome. Curr Biol 2020;30:2334-42.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.04.044>

- 4.Hawksley J, Cavanna AE, Nagai Y. The role of the autonomic nervous system in Tourette Syndrome. *Front Neurosci* 2015;9:117. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00117>
- 5.Iverson AM, Arbuckle AL, Ueda K, Song DY, Bihun EC, Koller JM, *et al.* Median Nerve Stimulation for Treatment of Tics: Randomized, Controlled, Crossover Trial. *J Clin Med* 2023;12:2514. <https://doi.org/10.3390/jcm12072514>
- 6.Iverson AM, Arbuckle AL, Song DY, Bihun EC, Black KJ. Median Nerve Stimulation for Treatment of Tics: A 4-Week Open Trial with Ecological Momentary Assessment. *J Clin Med* 2023;12:2545. <https://doi.org/10.3390/jcm12072545>
- 7.Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018;169:467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- 8.Diamond A, Kenney C, Jankovic J. Effect of vagal nerve stimulation in a case of Tourette's syndrome and complex partial epilepsy. *Mov Disord* 2006;21:1273-5. <https://doi.org/10.1002/mds.20949>
- 9.Maiquez BM, Smith C, Dyke K, Chou CP, Kasbia B, McCreedy C, *et al.* A double-blind, sham-controlled, trial of home-administered rhythmic 10-Hz median nerve stimulation for the reduction of tics, and suppression of the urge-to-tic, in individuals with Tourette syndrome and chronic tic disorder. *J Neuropsychol* 2023;17:540-63. <https://doi.org/10.1111/jnp.12313>
- 10.Sperling W, Reulbach U, Maihöfner C, Kornhuber J, Bleich S. Vagus Nerve Stimulation in a Patient with Gilles de la Tourette Syndrome and Major Depression. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:117-8. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1062698>
- 11.Münchau A, Colzato LS, Aghajani A, Beste C. A neural noise account of Gilles de la Tourette syndrome. *Neuroimage Clin* 2021;30:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102654>
- 12.Bastos AG, Vaz CE. Estudo correlacional entre neuroimagem e a técnica de Rorschach em crianças com síndrome de Tourette. *Aval Psicol* 2009;8:229-44. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712009000200009&lng=pt
- 13.Kwak C, Jankovic J. Tourette Syndrome: The Neurology of a Tic. *ASHA Leader* 2002;7:4-7. <https://doi.org/10.1044/leader.FTR1.07142002.4>
- 14.Iverson AM, Black KJ. Why Tic Severity Changes from Then to Now and from Here to There. *J Clin Med* 2022;11:5930. <https://doi.org/10.3390/jcm11195930>