

Síndrome de Tourette: uma revisão bibliográfica

Tourette Syndrome: a literature review

Síndrome de Tourette: una revisión de la literatura

João Salviano Rosa Neto^{1*}

ORCID: 0000-0003-2646-5415

Anne Christina Faria

Mascarenhas¹

ORCID: 0000-0002-6244-8850

Bruno Alves Anselmo¹

ORCID: 0000-0003-2048-7912

Cecilia Guimarães Barcelos²

ORCID: 0000-0003-1122-2015

Flávia Andrade Sousa¹

ORCID: 0000-0001-6627-650X

Rubemhaone Alberto Paulino¹

ORCID: 0000-0002-1934-6947

Simone Mendonça Reis³

ORCID: 0000-0001-8185-8348

Stela Caroline de Oliveira Melo¹

ORCID: 0000-0002-3860-2600

Victoria Jardim Bonfim Alves

Freire¹

ORCID: 0000-0003-0333-2775

Albervania Reis Paulino⁴

ORCID: 0000-0003-1909-8063

¹Centro Universitário Atenas. Minas Gerais, Brasil.

²Universidade Federal de Alagoas. Alagoas, Brasil.

³Universidade Nove de Julho. São Paulo, Brasil.

⁴Centro Universitário Serra dos Órgãos. Rio de Janeiro, Brasil.

Como citar este artigo:

Rosa Neto JS, Mascarenhas ACF, Anselmo BA, Barcelos CG, Sousa FA, Paulino RA, Reis SM, Melo SCO, Freire VJBA, Paulino AR. Síndrome de Tourette: uma revisão bibliográfica. *Glob Acad Nurs.* 2023;4(Spe.1):e369. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200369>

***Autor correspondente:**

joaosrosaneto@gmail.com

Submissão: 08-07-2022

Aprovação: 05-04-2023

Resumo

Objetivou-se revisar na literatura os aspectos históricos, clínicos, sintomatologia, diagnóstico e tratamento para a Síndrome de Tourette (ST). O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, redigida de maneira integrativa e sistemática. A (ST) foi descrita a partir da observação de pessoas que apresentavam tiques e comportamentos obscenos, em que o portador é incapaz de controlá-los. A “Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde” aloca a ST no grupo de transtornos com perturbações emocionais. A ST é uma condição neuropsiquiátrica crônica caracterizada por ações estereotipadas, tiques motores múltiplos e/ou tiques vocais, que geralmente aparecem durante o início da adolescência sem etiologia específica. O tratamento da ST é feito pela associação farmacológica e não farmacológica e em alguns casos em que o tratamento está sendo ineficaz, o tratamento cirúrgico. Os resultados demonstraram que o tratamento farmacológico é eficaz, porém para resultados mais satisfatórios é necessário a associação com o tratamento não farmacológico.

Descritores: Síndrome de Tourette; Tiques; Medicação; Comportamento Social; Qualidade de Vida.

Abstract

The aim was to review the historical, and clinical aspects, symptoms, diagnosis, and treatment of Tourette Syndrome (TS) in the literature. The study is a bibliographic review, written in an integrative and systematic manner. (TS) was described from the observation of people who had tics and obscene behavior, in which the sufferer was unable to control them. The “International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems” allocates TS to the group of disorders with emotional disturbances. TS is a chronic neuropsychiatric condition characterized by stereotyped actions, multiple motor tics, and/or vocal tics, which generally appear during early adolescence without specific etiology. The treatment of TS is carried out through a pharmacological and non-pharmacological combination and, in some cases where the treatment is ineffective, surgical treatment. The results demonstrated that pharmacological treatment is effective, but for more satisfactory results it is necessary to associate it with non-pharmacological treatment.

Descriptors: Tourette's Syndrome; Tics; Medication; Social Behavior; Quality of Life.

Resumen

El objetivo fue revisar los aspectos históricos, clínicos, síntomas, diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Tourette (ST) en la literatura. El estudio es una revisión bibliográfica, escrita de manera integradora y sistemática. (TS) se describió a partir de la observación de personas que presentaban tics y conductas obscenas, en las que quien los padecía era incapaz de controlarlos. La “Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados” clasifica el ST en el grupo de trastornos con alteraciones emocionales. El ST es una condición neuropsiquiátrica crónica caracterizada por acciones estereotipadas, múltiples tics motores y/o tics vocales, que generalmente aparecen durante la adolescencia temprana sin una etiología específica. El tratamiento del ST se realiza mediante una combinación farmacológica y no farmacológica y, en algunos casos en los que el tratamiento resulta ineficaz, mediante tratamiento quirúrgico. Los resultados demostraron que el tratamiento farmacológico es eficaz, pero para resultados más satisfactorios es necesario asociarlo a un tratamiento no farmacológico.

Descritores: Síndrome de Tourette; Tics; Medicamento; Comportamiento Social; Calidad de Vida.



Introdução

O Transtorno de Tourette, Síndrome de Tourette (ST) ou doença de Gilles de la Tourette foi melhor descrita a partir de 1885, por George Gilles de la Tourette, um estudante de Medicina aluno de Jean-Martin Charcot, que observou casos de pessoas que apresentavam sintomas como tiques múltiplos, coprolalia, palilalia, ecolalia e comportamentos socialmente inadequados não obscenos (*non-obscene socially inappropriate behaviors* - NOSIBs). Atualmente a "Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde" aloca a ST no grupo de transtornos com perturbações emocionais e do comportamento iniciados na infância e adolescência^{1,2}.

Esse transtorno se trata de uma condição neuropsiquiátrica crônica caracterizada por ações estereotipadas: tiques motores múltiplos e/ ou tiques vocais. Esses tiques são definidos como movimentos motores ou vocalizações repentinas, rápidas, recorrentes e não ritmada e os pacientes relatam incapacidade de controlá-los e sentem uma sensação premonitória cujo alívio se dá após a realização do tique, o que tende a diminuir a Qualidade de Vida (QV) destes indivíduos. Os estudos indicam que a ST tem a prevalência de 1%, sendo mais comum em jovens do sexo masculino, em uma razão aproximada de 3 a 4 homens afetados para cada mulher^{1,3,4}.

O objetivo do presente estudo foi revisar na literatura os aspectos da ST e as consequências na qualidade de vida dos seus portadores, além disso buscou demonstrar os benefícios do diagnóstico e tratamento precoce.

Metodologia

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica e para sua execução pesquisou-se os termos: "Síndrome de Tourette", "Tiques", "Medicação", "Comportamento Social" e "Qualidade de Vida" nas plataformas: Biblioteca Virtual de Saúde e os seus bancos de dados, Biblioteca Científica Eletrônica Online (SciELO) e Sistema de Análise e Recuperação Online da Literatura Médica (MedLine).

Estabeleceu-se como critérios de inclusão: artigos originais, revisionais e relatos de experiência em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, publicados entre 2010-2022, disponíveis de forma on-line, relevantes ao tema buscado. Foram excluídos artigos em línguas diferentes da língua portuguesa, inglesa ou espanhola e artigos que foram publicados anteriormente ao ano de 2010. Além disso, não foram utilizados artigos impressos.

Resultados e Discussão

Aspectos gerais e epidemiologia

A ST trata-se de um transtorno em que há uma condição neuropsiquiátrica crônica caracterizada por ações que são estereotipadas: tiques motores múltiplos e/ ou tiques vocais. Esses tiques são definidos como movimentos motores ou vocalizações que são repentinas, rápidas, recorrentes e não ritmada, sendo que os pacientes relatam serem incapazes de controlá-los e sentem uma sensação premonitória, cujo alívio só se dá após a realização do tique, o que tende a diminuir a Qualidade de Vida (QV) destes indivíduos. Os estudos indicam que a ST tem a prevalência

de 3 a 8 casos a cada 1000 crianças e 1% na população mundial, sendo mais comum em jovens do sexo masculino, em uma razão aproximada de 3 a 4 homens afetados para cada 1 mulher^{1,3-6}.

Etiologia

A etiologia da doença de Gilles de la Tourette segue inespecífica, inicialmente os estudos apontaram para um distúrbio genético autossômico dominante. Outro fator analisado quanto a causa dos tiques são as infecções estreptocócicas, segundo essa hipótese é possível que infecções levem à formação de anticorpos antineuronais. Embora haja a análise de fatores ambientais, os fatores genéticos são considerados os contribuintes primários para a patogênese desta doença, no entanto, ainda não houve a identificação das mutações genéticas ou alelos de risco. Enquanto nos primeiros estudos sobre a genética da síndrome o foco era nas linhagens multigênicas e houve a sugestão de herança mendeliana, as análises de segregação subsequentes apontam para um padrão de herança mais complexo. Após a identificação de mutações genéticas raras associadas ao fenótipo da ST, foi proposto um modelo de herança monogênica. Nos modelos de distúrbios monogênicos há variação no alelo dominante ou em ambos recessivos, na investigação sobre a ST, embora nenhuma mutação específica tenha sido encontrada, os achados genéticos podem permitir a identificação das vias afetadas, e pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias de tratamento^{3,7}.

Fisiopatologia

Há indícios que a ST se manifesta por disfunções no circuito córtico-estriado-tálamo-cortical e pela hiperexcitabilidade em áreas motoras corticais, o que leva a percepção de sintomatologia em amplo espectro. Além disso, tem sido demonstrado que o neurotransmissor ácido gama aminobutírico (GABA) possui um importante papel na manifestação e no controle clínico da ST. As concentrações de GABA na área motora suplementar são paradoxalmente elevadas em indivíduos com tiques. As evidências científicas apontam que as concentrações de GABA na área motora suplementar tem correlação negativa com a excitabilidade cortical no córtex motor primário. Em função disso, propõe-se que o GABA contribua para o manejo da ST, devido a inibição tônica localizada na área motora suplementar, o que poderia levar à supressão de tiques⁸.

Método diagnóstico

A Associação Americana de Psiquiatria (*American Psychiatric Association*), a partir do critério o Manual de Diagnóstico e Estatuto de Transtorno Mental (DSM-5), define que para a realização do diagnóstico do Transtorno de Tourette os pacientes devem apresentar tiques motores e ou vocais, concomitantes ou não; sendo que a frequência desses movimentos estereotipados podem aumentar ou diminuir por mais de um ano desde o primeiro tique; e o início das manifestações desses sintomas deve ser antes dos 18 anos de idade. De modo geral, no perfil clínico desta síndrome, as manifestações iniciais ocorrem geralmente



entre os 11 e os 12 anos de idade, sendo que as perturbações (tiques) não devem ser atribuíveis aos efeitos fisiológicos de alguma substância ou a qualquer outra condição médica que poderia explicar^{3,4,6}.

Manifestações clínicas

O indivíduo portador da ST frequentemente pode passar por situações constrangedoras ao olhar daqueles que o cercam e que não tem o conhecimento do que se trata, já que o paciente irá apresentar movimentos motores e às vocalizações descontextualizadas, logo é necessário ter atenção tendência ao isolamento, nos casos em que o paciente se envergonha de seus sintomas e temem que os julguem inadequados. Portanto, pode-se dizer que há impactos tanto nos aspectos sociocultural, quanto no aspecto educacional dos indivíduos que convivem com este transtorno, principalmente por essa síndrome ser relacionada clinicamente a outras comorbidades características, por exemplo o transtorno de déficit de atenção, a hiperatividades, o transtorno obsessivo compulsivo (TOC), distúrbios do sono, a ansiedade, a depressão, comportamento agressivo, transtorno de oposição, desafiante, labilidade emocional e impulsividade. Nesse sentido, o diagnóstico precoce é de suma importância para garantir a melhora progressiva no quadro clínico dos indivíduos garantindo a melhor abordagem profissional, para evitar os impactos da síndrome sob o convívio social o desenvolvimento individual e a melhora na QV^{3,9}.

Tratamento

Devido a todos os sintomas causados pela ST, como a dificuldade social, a ansiedade, distúrbio obsessivo compulsivo e distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção. O tratamento para ST deve correlacionar o tratamento farmacológico e não-farmacológico, sendo em alguns casos, não resolutivos, o tratamento cirúrgico. Ao abordar o tratamento farmacológico se propõe algumas classes medicamentosas, como bloqueadores dos receptores de dopamina, os alfa-2-agonistas, drogas antiepilépticas, os GABA agonistas e o uso injetável de toxina botulínica. Apesar das diversas classes, apenas os bloqueadores de receptor de dopamina (BRD) são os únicos aprovados pela *US Food and Drug Administration* (FDA). Os BRDs usados são: Haloperidol, Pimozida e Aripiprazol, mas que possuem alguns efeitos colaterais que podem levar ao abandono do tratamento, por exemplo sonolência, aumento do intervalo QT, ganho de peso, aumento do apetite, entre outros menos prevalentes¹⁰.

Os Alfa-2-agonistas são utilizados como primeira linha para tiques considerados como de moderada intensidade, os principais representantes dessa classe são a Clonidina e a Guanfacina. Apesar de serem da mesma classe medicamentosa, cada um possui uma ação diferente, a Clonidina atua no locus cerúleos diminuindo a quantidade de noradrenalina, já a Guanfacina estimula o centro alfa-2-adrenérgicos a inibir o impulso simpático aos vasos sanguíneos e ao coração. Em um ensaio clínico prévios era proposto o uso de Clonidina como meio de obtenção de melhora dos tiques em crianças com distúrbio de

hiperatividade com déficit de atenção, contudo, o uso da Clonidina em pacientes com ST é preferível, em pacientes que também são acometidos com HDA, caso haja esse sinergismo, há uma melhora significativamente dos tiques, mas evidenciou que o uso de Clonidina em pacientes somente com ST, não houve melhora significativa dos tiques¹¹.

O uso de antiepilépticos têm-se mostrado resposta satisfatória, principalmente com o uso de Topiramato a dosagem de 118 mg por dia versus placebo, houve uma melhora de 53,6% dos tiques no grupo com uso do Topiramato. Portanto, o uso do Topiramato tem se tornado uma alternativa promissora para o ST, mesmo que isolado. Há relatos sobre o uso de benzodiazepínicos (BZ) como tratamento coadjuvante ao ST, relacionado à ansiedade, contudo ainda não há evidência para tal, os BZ podem causar efeitos colaterais como sonolência e lentificação no raciocínio, além de causar tolerância e dependência^{12,13}.

Outro tratamento relatado para o TS é o uso injetável de toxina botulínica, este consta em aplicar a toxina botulínica nos locais em que o tique ocorre, buscando inibir a realização deles, porém não há melhora na sensação de premonição. Segundo estudo realizado com 18 sujeitos divididos em grupos intervenção e controle, foram aplicadas toxinas botulínicas em pessoas com tiques nas regiões faciais, do pescoço e do ombro. Os resultados mostraram melhora de 39% dos pacientes que receberam a toxina e piora de 5,8% nos pacientes que não receberam a toxina¹⁴.

Coadjuvante ao tratamento farmacológico, deve-se ser feito o tratamento não farmacológico, para que sejam alcançados resultados mais satisfatórios. Os principais tratamentos não farmacológicos são o Treinamento de reversão de hábitos (TRH). Intervenção cognitivo comportamental para tiques (ICCT) e o uso do *Cannabis*. Contudo, o tratamento com *Cannabis* ainda é questionado, pois seus efeitos colaterais são em grande parte maiores que os efeitos relacionados aos tiques. O TRH é dividido em três componentes, esses são: o treinamento de conscientização, o de relaxamento e de resposta competitiva; o primeiro consiste em identificar quando ocorrerá os chamados tiques, já o de resposta competitiva é basicamente identificar atos que são inibitórios dos tiques e os praticar quando houver a premonição dos tiques, e por fim o de relaxamento são exercícios feitos com intuito de diminuir os sintomas de estresse e ansiedade. O ICCT é a prática do TRH associada a psicoeducação e intervenções comportamentais. Vale ressaltar que o ICCT substitui a terapia de relaxamento por intervenções funcionais, como mudança de hábitos de vida para diminuição dos sintomas de estresse e ansiedade^{9,15}.

O uso da *Cannabis* demonstrou relação com uma redução significativa da quantidade e intensidade dos tiques, em ECR. Entretanto, o uso do *Cannabis* como tratamento não farmacológico na Síndrome de Tourette ainda é questionado, pois sua produção não é padronizada, além de apresentar efeitos colaterais significativos como sonolência, aumento do apetite, tontura, cefaleia, hiperemia ocular, boca seca, ansiedade, diminuir a memória de curto prazo e diminuir a concentração, psicose e euforia^{15,16}.



O tratamento cirúrgico para Síndrome de Tourette é bem limitado ainda e não é de fácil acesso, por ser necessário preencher critérios minuciosos e por ser um tratamento que está em fases de estudo. Foi realizado um trabalho revisando o uso da cirurgia ablativa em ST entre os anos de 1960 e 2000, constatou que o uso de tal técnica cirúrgica não causava grandes benefícios, sendo questionado seu uso, devido a exposição de pacientes a cirurgias de alto risco, sendo o benefício mínimo, evidenciando pouca ou nenhuma diminuição nos tiques^{10,17}.

Contudo, surgiram novas expectativas cirúrgicas com o estudo da Estimulação Cerebral Profunda (ECP), a qual funciona tem como objetivo a estimulação de três principais áreas, elas são complexo centromediano-parafascicular do tálamo, o globo pálido anteromedial interno e o globo pálido póstero-ventral interno. Esses estímulos têm sido relacionados a bons desfechos, ou seja, diminuição considerável dos tiques, sendo uma ótima opção terapêutica em casos refratários, em relatórios abertos. Não obstante, quando aplicados os critérios de pesquisa, de maneira randomizada e cega, os desfechos obtidos não são robustos e totalmente positivos, de maneira que haja dúvidas quanto ao uso do tratamento e de seu custo-benefício^{10,18}.

No entanto, o uso da ECP não deve ser feito de maneira indiscriminada, mas sim após avaliação minuciosa, aplicação de critérios e uso somente em casos refratários a tratamentos convencionais. Os critérios são: diagnósticos e estatísticas manuais de doenças mentais; idade acima de 18, salvo em quadro de maior severidade, sendo esse critério não absoluto e dependente do conselho de ética do centro de saúde utilizado; tiques graduados como severos pela Pontuação Global de Gravidade de Tiques de Yale, sendo maior ou igual a 35 em 50 pontos; tiques como causa primária de disfunção; refratariedade ao tratamento convencional; se houver outras afecções médicas, psiquiátricas ou neurológicas estáveis há mais de 3 meses; aceitação do paciente para o tratamento; paciente com situação neuropsicológica para suportar o procedimento cirúrgico, o pós cirúrgico e provável não melhoria do quadro,

esses são os critérios de elegibilidade do tratamento cirúrgico em paciente que são acometidos com a Síndrome de Tourette¹⁸.

Também se discute sobre o uso da medicina tradicional chinesa como tratamento coadjuvante e este vem sendo utilizado de modo a complementar os demais tratamentos. Dessa forma, o uso de grânulos de Ningdong que possui como mecanismo de ação a elevação de ácido homovanílico, que possui relação com a regulação de Dopamina, mostrou-se eficaz. Além disso, outras práticas que vindo sendo utilizadas envolvem a receita de Qunfeng Zhidong e o uso do composto ativo da *Gastrodia elata* para inibir comportamentos estereotipados e aliviar os sintomas em ST^{19,20}.

Conclusão

Esse artigo buscou demonstrar quais os aspectos dos pacientes com a Síndrome de Tourette, quais os critérios utilizados para diagnóstico e os tratamentos que são utilizados. Mesmo diante de uma síndrome cuja etiologia ainda é desconhecida, foram demonstradas algumas medidas farmacológicas e não farmacológicas, que podem auxiliar no tratamento dessa síndrome, também evidenciando o uso do tratamento cirúrgico para casos refratários ao tratamento farmacológico e não farmacológico, sendo, portanto, cotado e pesado os benefícios do tratamento cirúrgico.

Também se evidenciou a necessidade da realização de acompanhamentos que auxiliem no controle dos tiques e ocorra uma melhora na qualidade de vida desses pacientes. Vale ressaltar que para melhor elucidação da etiologia da síndrome e para alcançar melhores desfechos é necessário a continuidade de pesquisas na área.

Contudo, essa revisão bibliográfica apresenta limitações, haja visto ser necessário de mais estudos com as novas abordagens diagnósticas e terapêuticas, para que os portadores da ST, possam se beneficiar e melhorarem a sua QV.

Referências

1. Greydanus DE, Tullio J. Tourette's disorder in children and adolescents. *Translational Pediatrics*. 2020;9(Suppl 1):S94-S103. doi: 10.21037/tp.2019.09.11
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10 ed. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997.
3. Ferreira ACGR. Revisão da Literatura sobre a Síndrome de Tourette. *Fed. Nac. das Apaes (Fenapaes)* [Internet]. 2019 [acesso em 11 nov 2023];12(2):22-34. Disponível em: <https://apaeciencia.org.br/index.php/revista/article/view/126>
4. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *BRAIN*. 2000;123(3):425-462, 2000. DOI: 10.1093/brain/123.3.425
5. Mattos JP, Rosso ALZ. Tiques e síndrome de Gilles de la Tourette. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 1995;53(1):141-146. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1995000100022>
6. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
7. Deng H, Gao K, Jankovic J. The genetics of Tourette syndrome. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(4):203-213. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.26
8. Draper A, Stephenson MC, Jackson GM, Pépés S, Morgan PS, Morris PG, Jackson SR. Increased GABA contributes to enhanced control over motor excitability in tourette syndrome. *Current Biology*. 2014;24(19):2343-2347. DOI: 10.1016/j.cub.2014.08.038
9. Gonçalves DM, Silva NG, Estevam ID. Síndrome de Tourette e terapia cognitivo-comportamental: um estudo de caso. *Rev. bras.ter. cogn.* [online]. 2019;15(1):51-58. DOI: 10.5935/1808-5687.20190008



10. Jimenez-Shahed J. Medical and Surgical Treatments of Tourette Syndrome. *Neurol Clin.* 2020;38:240-366. DOI: 10.1016/j.ncl.2020.01.006
11. Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders—efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav.* 2013;37(6):162-1171. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.09.008
12. Jankovic J. Treatment of tics associated with Tourette syndrome. *Journal of Neural Transmission.* 2000;127(5):843-850. DOI: 10.1007/s00702-019-02105-w
13. Cheng T, Wallace DM, Ponteri B, Tuli M. Valium without dependence? Individual GABAA receptor subtype contribution toward benzodiazepine addiction, tolerance, and therapeutic effects. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2018;14:1351-1361. DOI: 10.2147/NDT.S164307
14. Marras C, Andrews D, Sime E, Lang AE. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology.* 2001;56(5):605-610. DOI: 10.1212/wnl.56.5.605
15. Müller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behavioural neurology.* 2013;27(1):119-124, 2013. DOI: 10.3233/BEN-120276
16. Sokratous S, Kaikoush K, Mpouzika MD, Alexandrou G, Karanikola NM. Attitudes, beliefs and knowledge about medical cannabis among nurses and midwives in Cyprus: a cross-sectional descriptive correlational study. *BMC Nurs.* 2022;21(1):120. DOI: 10.1186/s12912-022-00887-1
17. Temel Y, Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette syndrome. *Movement disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society.* 2004;19(1):3-14. DOI: 10.1002/mds.10649
18. Jimenez-Shahed J. Design challenges for stimulation trials of Tourette’s syndrome. *The Lancet. Neurology.* 2015;14(6):563-565. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00043-5
19. Wang N, Qin DD, Xie YH, Wu XC, Wang DY, Yang H, Li XX, Xiong L, Liang JH. Traditional chinese medicine strategy for patients with tourette syndrome based on clinical efficacy and safety: a meta-analysis of 47 randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2021;6630598. DOI: 10.1155/2021/6630598
20. Wang Y, Zhao L, Li A. Gastrodin-A potential drug used for the treatment of Tourette Syndrome. *Journal of Pharmacological Sciences.* 2021;145(3):289-295. DOI: 10.1016/j.jphs.2021.01.005

