



Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Programa de Residência Médica em Psiquiatria da Infância e Adolescência  
Trabalho de Conclusão de Curso

**CAMILA ULSAN LOURENÇO**

**Síndrome de Gilles-de-la-Tourette Complexa: Relato de Caso e  
Revisão de Literatura**

Porto Alegre, fevereiro de 2022

**CAMILA ULSAN LOURENÇO**

**Síndrome de Gilles-de-la-Tourette Complexa: Relato de Caso e  
Revisão de Literatura**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como requisito parcial para a Obtenção do título de Especialista em Psiquiatria da Infância e Adolescência.

Orientador: Dr. Thiago Gatti Pianca, MD, PHD

Porto Alegre, fevereiro de 2022

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus professores e orientadores pela dedicação ao nosso aprendizado e para com os pacientes, aos quais também agradeço pela sua contribuição inestimável em minha formação e aos meus colegas e amigos pelas experiências que compartilhamos juntos nesse ano de formação. Agradeço ao professor Dr. Thiago por me orientar nesse momento importante e em outros momentos que ocorreram neste ano. Nada disso seria possível sem o apoio incondicional da minha família e dos meus melhores amigos.

## SUMÁRIO

<b>1. RESUMO</b>	<b>5</b>
<b>2. INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>3. APRESENTAÇÃO DO CASO</b>	<b>9</b>
<b>4. GESTÃO E RESULTADO</b>	<b>11</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>13</b>
<b>6. REFERÊNCIAS</b>	<b>18</b>

## **1. RESUMO**

### **Introdução:**

A síndrome de Tourette (ST) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por tiques motores e vocais crônicos que afeta até 1% das crianças e jovens em idade escolar e está associada a sofrimento e comprometimento psicossocial.

### **Apresentação do caso:**

Paciente de 12 anos, encaminhado ao ambulatório de terapêuticas clínicas por quadro de tiques motores e vocais complexos com início aos 4 anos de idade. Fez diversas intervenções terapêuticas farmacológicas sem resposta, mantendo importante comprometimento social e sofrimento emocional associado. Ainda em ajuste terapêutico. Possui como comorbidades quadro de Ansiedade Generalizada e Déficit de Atenção e Hiperatividade.

### **Gestão e resultado:**

Paciente foi avaliado por anamnese estruturada junto ao seus pais, sendo feitos os diagnósticos citados acima. Também passou por avaliação de equipe de neurologia e psicologia, aplicados diversos testes confirmando diagnóstico de Síndrome de Tourette e excluindo outras causas orgânicas. O caso foi discutido em reunião de equipe multidisciplinar e optado por trocar antidepressivo, visando melhor controle dos sintomas ansiosos e, por conseguinte, reduzir os tiques. Como opção alternativa há a possibilidade de uso de atomoxetina. O paciente ainda segue em tratamento e ajuste medicamentoso em regime ambulatorial.

### **Discussão:**

O tratamento de um paciente com transtorno mental refratário é de bastante relevância, pois existem diversas opções terapêuticas, com diferentes níveis de eficácia e é necessário analisar os casos de forma individualizada e multidisciplinar. Por esse motivo, a decisão deve ser compartilhada entre a equipe médica e o paciente/familiares de uma forma objetiva levando

em conta princípios básicos vistos na literatura.

## 2. INTRODUÇÃO

Tiques são contrações musculares involuntárias, de diferentes grupos musculares, que podem variar em grau de intensidade e tempo de duração dos sintomas. Em casos de tiques transitórios os sintomas tendem a ocorrer por menos de 1 mês e acometem principalmente crianças em idade escolar. [1]

Na Síndrome de Tourette os tiques ocorrem de forma repentina, por breves períodos e de modo intermitente (tiques motores) ou enunciados (tiques fônicos). [2] O diagnóstico da síndrome se justifica nos casos em que vários tiques motores e, pelo menos, um tique vocal estão presentes, em algum momento no curso da doença, não necessariamente de forma concomitante. [1]

### Tiques Motores

Podem ser simples como piscar de olhos, fazer caretas faciais, encolher os ombros e sacudir a cabeça. Os complexos envolvem sequências de movimentos coordenados, incluindo marcha bizarra, chutes, pulos, giros corporais, arranhões, gestos sedutores, copropraxia (gestos obscenos) e ecopraxia (imitação de gestos) [2]. Alguns podem ser distônicos; como movimentos oculogírios, abertura sustentada da boca, torcicolo e posturas corporais [3]. Outros podem ser tônicos como imobilidade, olhar fixo e contração prolongada dos músculos abdominais.

### Tiques Vocais

Os tiques vocais ou fônicos simples incluem grunhidos, latidos, gemidos, pigarros, fungadelas, gritos e outros ruídos. Os tiques fônicos complexos incluem coprolalia (palavras obscenas), ecolalia (repetição de palavras) e palilalia (repetição de uma frase ou palavra com rapidez crescente). [4]

Estima-se que 4% a 12% de todas as crianças sofrem de tiques em algum momento

durante o seu desenvolvimento. Cerca de 3% a 4% desenvolvem uma doença crônica e 0,52 % desenvolve Síndrome de Tourette. [5]

O início da Síndrome de Tourette costuma ocorrer entre 2 e 15 anos, embora o diagnóstico possa demorar até 21 anos em alguns casos. A idade média de início é de aproximadamente 6 anos [6], e o distúrbio se manifesta aos 11 anos em 96 por cento dos pacientes[7]. A gravidade dos tiques geralmente atinge um pico entre as idades de 10 a 12 anos, seguido por melhora na maioria durante a adolescência e a idade adulta. [6], [7]

Geralmente o primeiro sintoma é um tique motor simples iniciando na face. Com o tempo, eles podem passar para os ombros, extremidades e tronco. Muitas vezes, os tiques vocais aparecem dois a quatro anos após o início dos tiques motores [7]. Na maioria dos casos, os tiques variam na sua localização, complexidade, tipo, intensidade e frequência. Este curso de mudança é uma das principais características distintivas entre a Síndrome de Tourette e os movimentos anormais encontrados em outras doenças, tais como a distonia ou a coréia, que normalmente não mudam ou mostram variações menos acentuadas. [1]

Aproximadamente 65% das crianças e adolescentes com tique vocal ou motor crônico têm uma comorbidade [1]. Mais de 90% dos casos de Síndrome de Tourette desenvolvem algum transtorno psiquiátrico [6]. Essa probabilidade aumenta com a gravidade dos tiques, início precoce e histórico familiar.

Em um grande registro internacional de 3.500 pacientes com Tourette, as comorbidades incluem TDAH (60%), comportamento obsessivo-compulsivo (32%), transtorno de aprendizagem (23%) e transtorno de conduta / transtorno desafiador de oposição (15%). [6] Às manifestações motoras e fônicas foram mais frequentes em meninos, enquanto as meninas apresentaram maior probabilidade de apresentar problemas comportamentais, como TOC. Apenas 12 por cento dos pacientes com ST não tinham comorbidades.



A gravidade dos transtornos de tiques na infância tem um valor preditivo limitado da doença na idade adulta. Um mau prognóstico está geralmente associado à: história familiar de tiques, existência de tiques vocais ou tiques complexos, comorbidade com transtornos hipercinéticos, sintomas obsessivo-compulsivos, comportamentos auto e heteroagressivos. [8]

A remissão espontânea de tiques crônicos simples ou múltiplos ocorre em 50% a 70% dos casos, e em 3% a 40% na síndrome de Tourette [4]. Portanto, este diagnóstico diferencial pode significar uma mudança substancial no prognóstico.

Os tratamentos disponíveis vão desde psicoterapias, principalmente técnicas cognitivo-comportamentais, a farmacoterapia. O uso de medicação deve ser considerado caso haja um sofrimento significativo com os sintomas, como desconforto muscular, bullying. O tempo mínimo do uso de medicação é por 1 ano, após chegar à dose adequada para alívio dos sintomas. Estimulação cerebral profunda pode ser considerada nos casos refratários à medicação. [8]

### **3. APRESENTAÇÃO DO CASO**

Paciente de 12 anos, sexo masculino, foi encaminhado ao Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ambulatório de Terapêuticas Clínicas, no final de junho de 2021 devido à tiques motores e vocais complexos, refratários ao tratamento.

Pais relataram início dos Tiques aos 4 anos, após episódio de convulsão febril. A família levou algum tempo para perceber, pois inicialmente “coçava a boca repetidamente”, com piora progressiva, evoluindo com movimentos de ombros e auto-agressões. Passou por consulta com pediatra, realizou algumas investigações clínicas, sem alterações, sendo encaminhado ao neurologista pediátrico, que realizou exames como eletroencefalograma,

ressonância magnética de crânio, sem alterações. Paciente apresentava tiques vocais como pigarrear e tiques motores como girar 360°, jogar o corpo contra objetos, auto-agressões em tórax, piscar, entre outros. Realizado diagnóstico de Síndrome de Tourette e iniciada farmacoterapia. Tentado uso dos seguintes psicofármacos: Haldol (10 mg), Risperidona (3 mg com efeito colateral de galactorreia e ganho ponderal), Quetiapina (50 mg), Clonidina (150 mg), Ritalina (10 mg com piora nos tiques), Óleo de cannabis rico em THC 1% (4 ml duas vezes ao dia), sem melhora.

Na escola paciente consegue segurar todos os tiques menos levantar e se jogar na cadeira sentado. Quando chega em casa realiza todos os tiques, que são dar um pulo e girar 360 graus no lugar, eventualmente se auto-agride. Quando está deitado na cama, se levanta e se joga, apresentando dor muscular decorrentes dos movimentos involuntários. De tique vocal mantém pigarreado.

Nos atendimentos neste ambulatório, foi realizado diagnóstico das seguintes comorbidades: transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. No início dos atendimentos chegou em uso de Sertralina 100 mg/dia, Haloperidol 7,5 mg/dia, Imipramina 50 mg/dia, Aripiprazol 20 mg/dia (dose anterior de 30 mg).

#### *ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:*

A mãe engravidou em uso de contraceptivo intrauterino. Descobriu a gestação com 3 meses de idade gestacional. Gestação de alto risco, com episódios de sangramentos e ameaças de aborto. Desde o momento em que descobriu a gestação teve que ficar em repouso, acompanhando constantemente com exames e idas ao hospital para avaliação. Apresentou ansiedade e medo durante a gestação devido ao risco. Nega uso de álcool e drogas durante a gravidez.

Internou devido a infecção intrauterina e, apesar de tentativa de retardar o nascimento, o filho nasceu prematuramente durante a internação.

#### **ANTECEDENTES NEONATAIS:**

O paciente nasceu com 26 semanas de idade gestacional, por parto vaginal, peso 1140 g, perímetro cefálico 25cm. Apgar 5ºmin: 8. Ficou internado na UTI neonatal por 53 dias. Histórico de Parada cardiorrespiratória durante a internação.

Não houve contato mãe-bebe logo após o nascimento pois ele foi direto para a UTI neonatal. O primeiro contato mãe-bebe foi no dia seguinte. K. ficou internado por 2 meses, com uso de sonda para alimentação nesse período.

#### **DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR:**

Firmou a cabeça aos 2 meses, pegou objeto com as mãos aos 5 meses, engatinhou aos 10 meses, primeiros passos aos 12 meses, primeiras palavras aos 8 meses

#### **4. GESTÃO E RESULTADO**

No início do tratamento ambulatorial, paciente foi encaminhado para nova avaliação neurológica e testagem cognitiva com equipe de psicologia, as quais estavam dentro da normalidade para idade. Devido a polifarmácia já em uso e a não eficácia, optou-se por suspender a imipramina e progredir dose de sertralina para 150 mg, além de encaminhar paciente para psicoterapia cognitiva comportamental. Em consulta de retorno, a mãe referiu piora na intensidade dos tiques após suspender imipramina, retornando com 25 mg. Após discussão de equipe e decisão com os pais, foi reduzido novamente sertralina para 100 mg e aumentado aripirazol para 30 mg.

Em retorno no mês seguinte, paciente queixou-se de piora nos sintomas ansiosos e manutenção na frequência e intensidade dos tiques. Devido a não resposta clínica, optado

trocar antidepressivo para escitalopram 10 mg, com posterior aumento para 20 mg. Paciente não passou por novo atendimento para avaliação de resposta terapêutica até a elaboração deste presente estudo. Segue em acompanhamento ambulatorial e ajuste medicamentoso.

## **5. DISCUSSÃO**

### **Tratamento de Tiques na Síndrome de Tourette**

#### **Psicoterapias**

Em diversos estudos mostrou-se que a terapia cognitivo comportamental tem se mostrado eficaz em alguns casos. Dentro das modalidades disponíveis, treinamento de habilidades e intervenção comportamental abrangente para Tiques (CBIT) mostraram-se mais eficazes, porém a grande limitação é encontrar profissionais adequadamente treinados para a complexidade da doença. [9]

Um dos maiores estudos da meta-análise atribuiu aleatoriamente 126 crianças (de 9 a 17 anos) com ST para terapia comportamental, consistindo principalmente em treinamento de habilidades, ou para tratamento de controle, consistindo em terapia de suporte e educação. Após 10 semanas de tratamento, o grupo designado para terapia comportamental teve uma redução significativamente maior no escore total de tiques da Yale Global Tic Severity Scale em comparação com o grupo controle. (-7,6 versus -3,5, diferença de grupo 4,1, 95% CI 2,0-6.2)[10]

#### *Treinamento de Habilidades:*

Esta modalidade compreende um conjunto de técnicas destinadas a ajudar os pacientes a se tornarem conscientes dos tiques iminentes e praticar uma resposta alternativa para inibir ou interrompê-los. Estas técnicas incluem treinamento de relaxamento, gestão de contingência e treinamento de generalização.

#### *CBIT*

É um programa de tratamento manual que consiste em treinamento de reversão de hábitos, treinamento de relaxamento e uma intervenção funcional para lidar com situações que sustentam ou pioram os tiques. Em um ensaio clínico com crianças e adultos, observou-se uma redução dos tiques com protocolos de 8 sessões, sendo que esta redução foi mantida por 6 meses. [8]

### **Farmacoterapia**

Embora a Síndrome de Tourette seja reconhecida como um distúrbio biológico, ainda não foi desenvolvido nenhum tratamento farmacológico específico para combater os tiques. Uma ampla gama de medicamentos, com diferentes alvos farmacológicos e indicações primárias para outras condições, têm sido usados para tratar TS.

Em recente pesquisa de prescrição entre médicos especialistas europeus, os medicamentos mais usados para tiques foram, em ordem decrescente, risperidona, clonidina, aripiprazol, pimozida, sulpirida, tiapride e haloperidol. Em crianças e jovens, os antipsicóticos mais recentes e agentes noradrenérgicos têm sido cada vez mais preferidos. [11]

Clonidina e guenfacina são medicamentos prescritos nos quadros recém diagnosticados. Vários estudos demonstram que esses medicamentos podem ser úteis no tratamento de tiques leves com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Por causa de alguma eficácia, embora modesta, dos agonistas alfa-2, esses medicamentos podem ser úteis em pacientes com tiques leves que são incômodos o suficiente para exigir terapia farmacológica [9].

Houve evidência de qualidade moderada em dois estudos em crianças sugerindo que a clonidina produziu um efeito de tamanho médio a grande em termos de gravidade/comprometimento do tique e desfecho clínico geral, mas foi associado a taxas aumentadas de efeitos adversos, particularmente sedação após 12–16 semanas de tratamento. [11]

Em outro estudo houve evidência de qualidade moderada com 145 crianças sugerindo que a atomoxetina deu uma melhora pequena/moderada nos tiques e no resultado clínico geral, mas deram taxas mais elevadas de diminuição do apetite e náuseas após 18 semanas de tratamento.[11]

Antipsicóticos são frequentemente utilizados com boa resposta, apesar dos efeitos colaterais metabólicos indesejáveis. Três drogas, todas bloqueadoras do receptor de dopamina, foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos para o tratamento da Síndrome de Tourette: haloperidol, pimozida e aripiprazol [9]. Em uma pesquisa com especialistas, os três principais agentes recomendados em ordem decrescente de preferência para crianças foram aripiprazol, clonidina e tiapride (um antipsicótico benzamida com antagonismo seletivo do receptor D2/D3). [9]

A dose inicial típica de tetrabenazina para uma criança com Tourette é de 6,25 mg duas vezes ao dia e a dose é aumentada gradualmente em intervalos semanais até um total de 75 mg por dia em até três doses divididas.

Outros antipsicóticos utilizados são flufenazina (começando com 1 mg por dia e aumentando em incrementos de 0,5 mg a 1 mg a cada semana com base na resposta e tolerabilidade , com uma faixa de dose usual de 0,25 a 10 mg/dia) ou risperidona (0,5 a 5 mg por dia). [9]

Outros antipsicóticos utilizados, embora não aprovados para tratamento específico da Síndrome de Tourette, são risperidona, olanzapina, sulpirida e ziprasidona. [9]

Antipsicóticos e agentes noradrenérgicos são as únicas classes de drogas com evidência clara em ensaios clínicos randomizados de curto prazo, sendo de eficácia clínica no tratamento de tiques em crianças e jovens com Síndrome de Tourette. O tamanho do efeito na redução dos tiques para antipsicóticos e agentes noradrenérgicos é moderada a grande e é provável que seja clinicamente significativo. [11]

Uma variedade de drogas antiepilépticas vem sendo estudada na ST há algum tempo, mas nenhuma delas surgiu como o principal tratamento de permanência [9]. Evidências de pequenos ensaios clínicos randomizados sugerem que o topiramato proporciona benefícios a curto prazo para a supressão de tiques em pacientes com ST. Em pacientes com tiques leves que não estão obtendo uma resposta satisfatória ou apresentam efeitos adversos de outros tratamentos, o topiramato pode ser uma alternativa útil [8].

Uma meta-análise com vários ensaios clínicos randomizados demonstrou que o topiramato foi superior ao haloperidol ou tiapride na melhora da escala YGTSS para crianças com S. de Tourette, mas não reduziu significativamente o número de episódios de tiques (diminuição de mais de 50%). [12]

O levetiracetam demonstrou ser útil no tratamento de tiques em estudos abertos, mas estudos randomizados e controlados não conseguiram demonstrar seu benefício. [9]



O tratamento com escitalopram, um inibidor da recaptação de serotonina, resultou em uma redução significativa nos tiques. Outros inibidores da recaptação de serotonina e drogas que modulam a atividade serotoninérgica mostraram-se eficazes no tratamento de tiques, bem como no comportamento compulsivo obsessivo comórbido. Atualmente aprovado pelo FDA para o tratamento da psicose na doença de Parkinson, a pimavanserina é atualmente estudada em um estudo piloto aberto em pacientes adultos com ST. [9]

Alguns pacientes com ST usam cannabis como automedicação para tiques e comorbidades. [8] A resposta geralmente é bastante inespecífica e difícil de comprovar. Em dois pequenos estudos controlados, uma melhora nos tiques foi demonstrada com delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) sem grandes efeitos colaterais. [9]

Ambos compararam um canabinóide, delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ THC), ou como monoterapia ou como terapia adjuvante, com placebo. Um foi um ensaio duplo-cego e o outro foi um ensaio duplo cego, em grupo paralelo. Um total de 28 pacientes diferentes foram estudados. As melhorias na frequência e gravidade dos tiques foram pequenas e só foram detectadas por algumas das medidas de resultado. [13]

As injeções de toxina botulínica têm sido usadas no tratamento de tiques motores focais e em alguns tiques fônicos simples e complexos (incluindo coprolalia). Em diversos estudos ela se mostrou claramente eficaz, particularmente em pacientes com tiques incômodos que são refratários a medicamentos orais. [9]

Pacientes com ST que têm tiques incapacitantes refratários podem ser candidatos à estimulação cerebral profunda (DBS) do globo pálido, tálamo ou outros alvos subcorticais. Evidências preliminares, embora inconsistentes, sugerem que a DBS pode levar à melhora sintomática dos tiques, mas está associada a uma alta taxa de eventos adversos.[14]

O desemaranhamento de diferentes pontos-alvo revelou reduções significativas em escalas para tiques após estimulação do tálamo, da parte póstero ventrolateral e da parte ântero-medial do globo pálido interno, do ramo anterior da cápsula interna e do núcleo accumbens sem diferença significativa entre esses alvos. [14]

Há informações limitadas de ensaios clínicos randomizados para análise e interpretação. Não há consenso sobre o alvo cerebral ideal para o tratamento de tiques. Os maiores ensaios randomizados disponíveis de DBS revelaram benefícios nos tiques motores e fônicos para o alvo do globo pálido ventral e da região talâmica centro mediana. [8]

## 11. REFERÊNCIAS

- [1] Metzger, Hannah, “TRANSTORNOS DE TIQUES,” in *JM REY’S IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*, [Online]. Available: <https://iacapap.org/portuguese/>
- [2] R. Kurlan, “Clinical practice. Tourette’s Syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 24, pp. 2332–2338, Dec. 2010, doi: 10.1056/NEJMcp1007805.
- [3] H. S. Singer and F. Augustine, “Controversies Surrounding the Pathophysiology of Tics,” *J. Child Neurol.*, vol. 34, no. 13, pp. 851–862, Nov. 2019, doi: 10.1177/0883073819862121.
- [4] G. Erenberg, R. P. Cruse, and A. David Rothner, “The natural history of Tourette syndrome: A follow-up study,” *Ann. Neurol.*, vol. 22, no. 3, pp. 383–385, Sep. 1987, doi: 10.1002/ana.410220317.
- [5] J. M. Scharf, L. L. Miller, C. A. Gauvin, J. Alabiso, C. A. Mathews, and Y. Ben-Shlomo, “Population prevalence of Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis: Meta-Analysis of TS Prevalence,” *Mov. Disord.*, vol. 30, no. 2, pp. 221–228, Feb. 2015, doi: 10.1002/mds.26089.
- [6] R. D. Freeman, D. K. Fast, L. Burd, J. Kerbeshian, M. M. Robertson, and P. Sandor, “An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries,” *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 42, no. 7, pp. 436–447, Jul. 2000, doi: 10.1017/s0012162200000839.

- [7] J. F. Leckman *et al.*, “Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades,” *Pediatrics*, vol. 102, no. 1 Pt 1, pp. 14–19, Jul. 1998, doi: 10.1542/peds.102.1.14.
- [8] T. Pringsheim *et al.*, “Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders,” *Neurology*, vol. 92, no. 19, pp. 896–906, May 2019, doi: 10.1212/WNL.00000000000007466.
- [9] J. Jankovic, “Treatment of tics associated with Tourette syndrome,” *J. Neural Transm.*, vol. 127, no. 5, pp. 843–850, May 2020, doi: 10.1007/s00702-019-02105-w.
- [10] J. Piacentini *et al.*, “Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial,” *JAMA*, vol. 303, no. 19, pp. 1929–1937, May 2010, doi: 10.1001/jama.2010.607.
- [11] C. Hollis *et al.*, “Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis,” *Health Technol. Assess.*, vol. 20, no. 4, pp. 1–450, Jan. 2016, doi: 10.3310/hta20040.
- [12] C.-S. Yang, L.-L. Zhang, L.-N. Zeng, L. Huang, and Y.-T. Liu, “Topiramate for Tourette’s Syndrome in Children: A Meta-Analysis,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 49, no. 5, pp. 344–350, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.002.
- [13] A. Curtis, C. E. Clarke, and H. E. Rickards, “Cannabinoids for Tourette’s Syndrome,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Oct. 2009, doi: 10.1002/14651858.CD006565.pub2.
- [14] J. C. Baldermann *et al.*, “Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Brain Stimulat.*, vol. 9, no. 2, pp. 296–304, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.brs.2015.11.005.