



Manifestações psiquiátricas no Complexo da Esclerose Tuberosa (CET): o que observar e como abordar

Mariana Richartz Schwind

Médica Psiquiatra

10/06/2025

Roteiro

- 1) O que são transtornos psiquiátricos? Qual a relação entre manifestações psiquiátricas e Complexo de Esclerose Tuberosa (CET)?
- 2) Quando e como investigar os transtornos psiquiátricos no CET? Como abordar?
- 3) Descrição de transtornos específicos (TDAH, transtorno depressivo, transtorno de ansiedade generalizada)



Psiquiatria

Estudo, diagnóstico,
prevenção e tratamento dos
transtornos mentais.



Transtorno psiquiátrico/mental

- Síndrome ou padrão comportamental em um indivíduo
- Cursa com sofrimento ou incapacidade/prejuízo significativo em uma ou mais áreas de funcionamento
- Não é uma resposta esperada a estressores ou perdas comuns, não é resposta ou aprovada culturalmente para um evento particular
- Reflete uma disfunção psicobiológica subjacente
- Não é primariamente o resultado de um desvio social ou conflito com sociedade

***Descrição dos sintomas: gravidade, frequência, intensidade, duração**

Stein, Palk, Kendler, 2021
APA, 2014

Por que é importante investigar manifestações psiquiátricas?

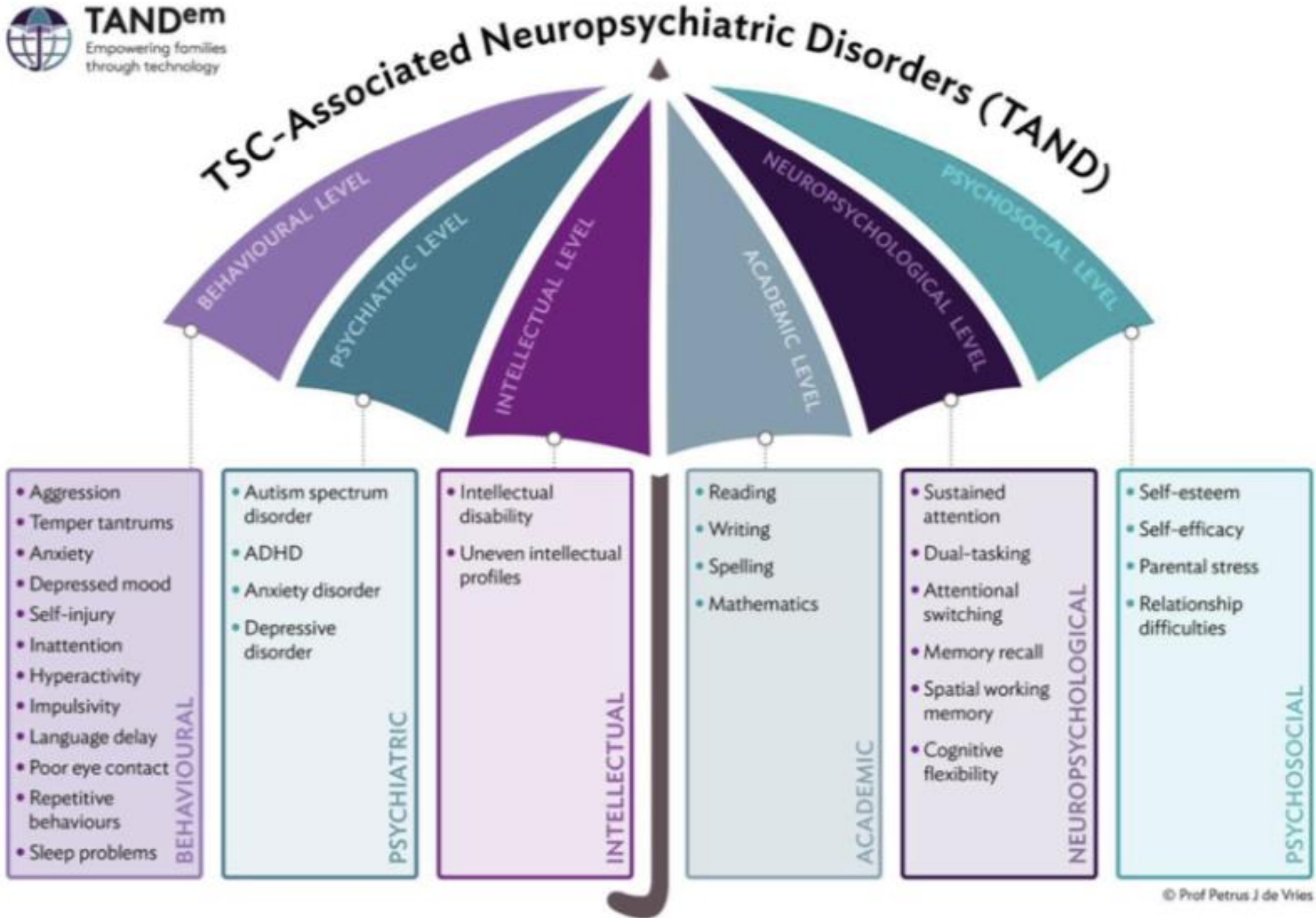
- Impacto na funcionalidade e qualidade de vida
- Sofrimento para o paciente e para a família
- Investigação possibilita identificação e tratamento de transtornos psiquiátricos



TAND



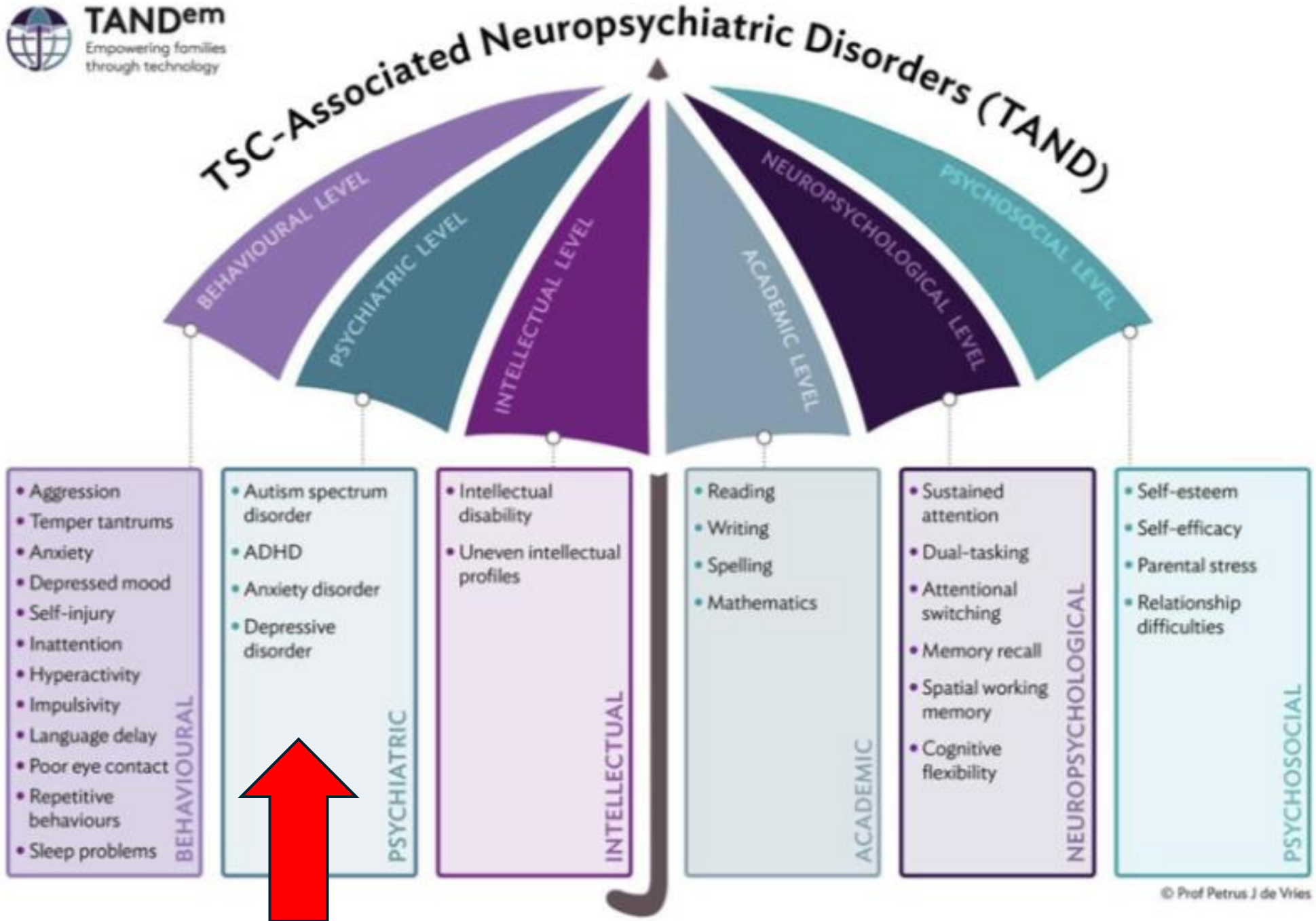
TANDem
Empowering families
through technology



TAND



TANDem
Empowering families
through technology



Manifestações neuropsiquiátricas no CET

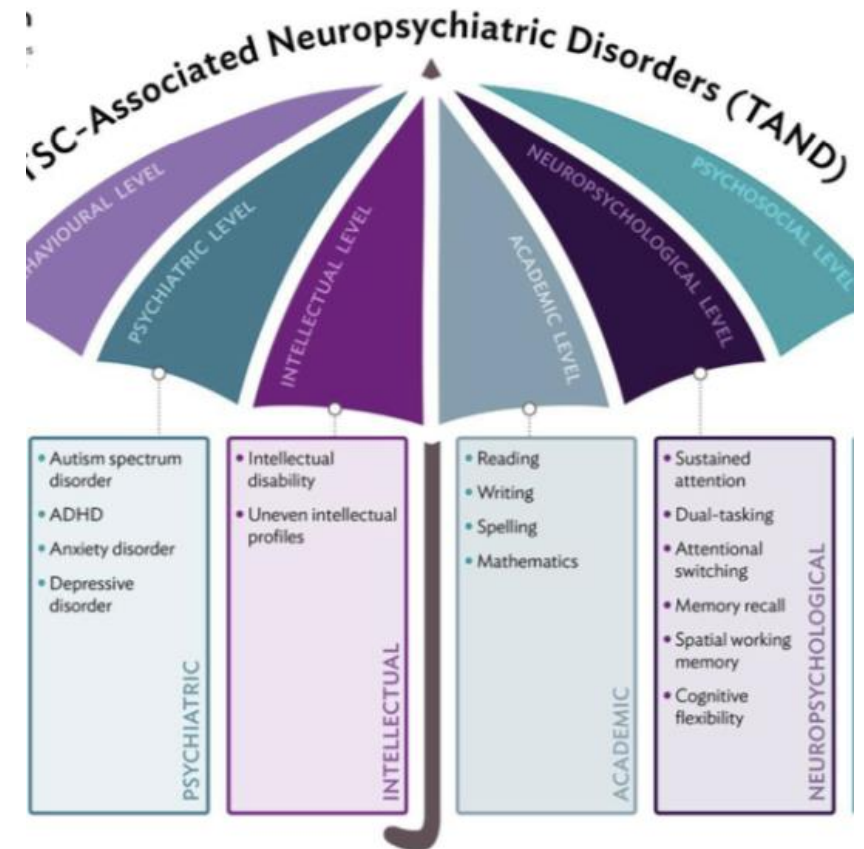
- Transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET em 90% dos indivíduos

(TAND - TSC Associated Neuropsychiatric Disorders) – dificuldades ou transtornos envolvendo aspectos comportamentais, **psiquiátricos**, intelectuais, acadêmicos, neuropsicológicos e psicossociais)

de Vries et al, 2015

- 46% dos pacientes nunca foram rastreados ou foram avaliados para transtornos neuropsiquiátricos

Waltereit et al., 2021



Manifestações psiquiátricas no CET

Mais prevalentes:

- Transtorno do espectro autista (40 a 50%)
- TDAH (30 a 50%)
- Transtornos de humor – depressão (6 a 27%)
- Transtornos de ansiedade (9 a 27%)

Tipo de manifestação varia conforme fase do desenvolvimento

(Muzykewickz et al, 2007; de Vries et al, 2018)

Quando investigar transtornos
psiquiátricos no CET ?



Recomendações do Consenso Internacional (2021)

- Avaliação para TAND no momento do diagnóstico
- Rastreio anual para as manifestações neuropsiquiátricas (ex: TAND checklist) ou de forma mais frequente quando necessário
- Avaliação formal, completa, em fases-chave do desenvolvimento
 - Primeira infância (0 – 3a)
 - Fase pré-escolar (3-6 a)
 - Início do Ensino fundamental (6 – 9a)
 - Adolescência (12 – 16a)
 - Início da vida adulta (18 – 25a)

****mudanças repetidas e inesperadas no comportamento requerem avaliação médica, clínica**

(Krueger, Northrup et al, 2021)

Recomendações do Consenso Internacional (2021)

- Encaminhamento para profissionais adequados para abordagem e intervenções das manifestações neuropsiquiátricas
- Suporte psicológico e social para famílias e cuidadores
- Educação e treinamento sobre TAND para as famílias

(Krueger, Northrup et al, 2021)



RESEARCH

Open Access



International consensus recommendations for the identification and treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND)

Petrus J. de Vries^{1*} , Tosca-Marie Heunis² , Stephanie Vanclooster², Nola Chambers¹ , Stacey Bissell³, Anna W. Byars^{4,5} , Jennifer Flinn⁶, Tanjala T. Gipson^{7,8} , Agnies M. van Eeghen^{9,10} , Robert Waltereit¹¹ , Jamie K. Capal¹² , Sebastián Cukier¹³ , Peter E. Davis¹⁴, Catherine Smith¹⁵, J. Chris Kingswood^{16,17} , Eva Schoeters^{18,19}, Shoba Srivastava^{1,20}, Megumi Takei²¹, Sugnet Gardner-Lubbe²² , Aubrey J. Kumm¹ , Darcy A. Krueger^{4,5} , Mustafa Sahin^{14,23} , Liesbeth De Waele^{24,25}  and Anna C. Jansen^{2,26,27} 

10 princípios centrais para identificação e tratamento de TAND

1. Todos com CET estão em risco para TAND
2. Todos com CET precisam ser monitorados para TAND
3. Fazer rastreio anual (mínimo), com ações apropriadas
4. Os objetivos são identificação e intervenção precoce
5. Diferentes tipos/ grupos de sintomas podem estar presentes



6. Sempre considerar o impacto de problemas de saúde e de medicamentos nas manifestações neuropsiquiátricas

7. Trabalhar com famílias e cuidadores

8. Plano bio-psico-social e integrado para o tratamento

9. Usar tratamentos baseados em evidências

10. Buscar resultados na funcionalidade e na qualidade de vida

Como investigar transtornos
psiquiátricos no CET ?

Como investigar?

- Instrumento de rastreio
 - Entrevista, observação
 - TAND checklist (de Vries et al, 2015)
 - *** Não necessariamente feito pelo psiquiatra
- Avaliação psiquiátrica
 - Critérios diagnósticos para transtornos psiquiátricos
 - classificações diagnósticas, CID-10, CID-11; DSM5;



Avaliação psiquiátrica

1. Anamnese (entrevista)

2. Exame do estado mental e exame físico

3. Elaboração de hipóteses diagnósticas

4. Solicitação de exames complementares

5. Plano de tratamento e acompanhamento



Como abordar os transtornos
psiquiátricos no CET ?

Tratamento dos transtornos psiquiátricos

Envolve:

- Intervenções **psicossociais**, exemplos:
 - Acompanhamento psicológico
 - Orientação familiar
 - Suporte em ambiente escolar
- Tratamento **medicamentoso**

Não existem intervenções específicas para CET, mas existem tratamentos baseados em evidências para transtornos específicos.

Até o momento não há recomendação para o uso de inibidores mTOR para o manejo das questões comportamentais ou de transtornos psiquiátricos no CET

RESEARCH PAPER

Everolimus for treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders

Darcy A. Krueger¹ , Anjali Sadhwani², Anna W. Byars¹, Petrus J. de Vries³, David N. Franz¹, Vicky H. Whittemore⁴, Rajna Filip-Dhima⁶, Donna Murray^{5,7}, Kush Kapur⁶ & Mustafa Sahin⁶ 

Abstract

Objective: To evaluate if short-term treatment with everolimus was safe and could improve neurocognition and behavior in children with TSC. **Methods:** This was a prospective, double-blind randomized, placebo-controlled two-center phase II study. Participants diagnosed with TSC and age 6–21 years were treated with 4.5 mg/m² per day of oral everolimus ($n = 32$) or matching placebo ($n = 15$) taken once daily for 6 months. For efficacy, a comprehensive neurocognitive and behavioral evaluation battery was performed at baseline, 3 months, and 6 months. For safety, adverse events recorded continuously via patient diary were categorized and graded per NCI Common Toxicity Criteria for Adverse Events, version 3.0 (CTCAE 3.0). Analyses were performed on the intention-to-treat population ($n = 47$). **Results:** Nearly all assessment measures failed to demonstrate significant differences between the two groups at the end of 6 months. Only one measure each of executive function (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery Stockings of Cambridge) favoring placebo ($P = 0.025$) and social cognition (Social Responsiveness Scale Social Cognition Subscale) favoring everolimus ($P = 0.011$) was observed. A total of 473 adverse events (AE) were reported. The average number of total AE per subject was similar for both placebo and everolimus. Most were mild or moderate in severity and serious AE were rare. **Interpretation:** While safe, oral everolimus administered once daily for 6 months did not significantly improve neurocognitive functioning or behavior in children with TSC.

Everolimus oral, usado por 6 meses, não melhorou funcionamento neurocognitivo ou comportamento em crianças com CET de forma significativa

Características de transtornos específicos

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)



Padrão persistente de desatenção e ou hiperatividade

Sintomas presentes antes do 12 anos, em 2 ou mais ambientes

Persistem por 6 meses ou mais, de forma inconsistente com nível do desenvolvimento

DSM-5

DESATENÇÃO

- Não presta atenção em detalhes ou comete erros
- Dificuldade de manter atenção
- Parece não escutar
- Não segue instruções, não termina atividades
- Dificuldade para organizar tarefas
- Evita ou não gosta de tarefas que exigem esforço mental
- Perde objetos
- Distração com estímulos externos
- Esquecimento de atividades do dia a dia

Apresentação: combinada, predominantemente desatenta ou predominantemente hiperativa-impulsiva

HIPERATIVIDADE E IMPULSIVIDADE

- Remexe ou batuca as mãos, pés, ou se contorce
- Levanta da cadeira quando deveria ficar sentado
- Corre ou sobe nas coisas de forma inadequada
- Dificuldade de fazer atividades de lazer com calma
- “Não para”, “sempre com o motor ligado”
- Fala demais
- Responde antes que a pergunta tenha sido concluída
- Dificuldade de esperar sua vez
- Interrompe ou se intromete



TDAH

- Importância de avaliação com vários informantes
- Manifestações podem ser mínimas ou ausentes em certos contextos (recompensa, supervisão, novidade, telas)
- Desempenho escolar pode estar prejudicado
- Testes neuropsicológicos evidenciam dificuldade de atenção, função executiva ou memória, porém não são instrumentos de diagnóstico

TDAH



- Mais comum no sexo masculino (2 meninos: 1 menina - crianças)
- Meninas tendem a apresentar predominantemente características de desatenção
- Diagnóstico costuma ser mais comum no Ensino fundamental
- Na adolescência sintomas motores ficam menos claros, podem se manifestar como inquietude, impaciência, nervosismo

TDAH

- Comorbidades são comuns. Destaque para Transtorno de oposição desafiante, transtorno de conduta e transtornos de aprendizagem

**Sintomas de TDAH são comuns em contexto escolar inadequado à capacidade intelectual da criança

**Diagnóstico de TDAH na deficiência intelectual pode ocorrer desde que a desatenção ou a hipertiividade sejam excessivas para a idade mental





****TDAH no CET**

- Prevalência de 30 a 50% , mais comum no sexo masculino
- Possível associação com: epilepsia de lobo frontal ou alterações eletroencefalográficas e estruturais nessa região, além de presença de mutação em TSC2
- Independentemente do diagnóstico de TDAH, pacientes com CET podem ter prejuízos em diferentes componentes da atenção

de Vries et al, 2018, de Vries et al, 2020

Transtorno depressivo maior

- Humor deprimido (ou irritável em crianças)
- Diminuição do interesse ou prazer nas atividades
- Perda ou ganho de peso, redução ou aumento do apetite
- Insônia ou hipersonia
- Agitação ou retardo psicomotor
- Fadiga ou perda de energia
- Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva
- Capacidade diminuída para pensar ou para se concentrar, ou indecisão
- Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida



DSM-5

Transtorno depressivo maior

- Mais prevalente no sexo feminino (1,5 a 3x mais)
- Pode ocorrer em qualquer idade, mas probabilidade de início aumentar na puberdade



DSM-5

Transtorno de ansiedade generalizada

Ansiedade e preocupação excessivas, por 6 meses

- A pessoa considera difícil controlar a preocupação
- Associação com:
 - Inquietação
 - Fatigabilidade
 - Dificuldade em se concentrar, “branco”
 - Irritabilidade
 - Tensão muscular
 - Perturbação de sono



Transtorno de ansiedade generalizada

Podem ocorrer dores e abalos musculares, nervosismo, sintomas somáticos (sudorese, náusea, diarreia), sintomas autonômicos (palpitação, falta de ar, tontura), cefaleia

Na população geral é mais comum no sexo feminino (2x)

Início costuma ser na vida adulta, raramente antes da adolescência

Sintomas tendem a ser crônicos, com fases de remissão e recidiva

Transtorno de ansiedade generalizada



- Crianças e adolescentes: preocupação com escola, grupo social, desempenho em esporte, eventos catastróficos
- Adultos: preocupações com família, doença, trabalho
- Diagnóstico diferencial: Ansiedade de separação, transtorno de ansiedade social, TOC, entre outros

****Depressão e ansiedade no CET**



Tendem a ocorrer mais na adolescência e vida adulta

- Estudo Muzykewickz et al. (2007), n=241
 - Avaliação por Psiquiatra (n=43): transtorno de humor 26%, Transtornos de ansiedade (28%), sendo Transtorno de ansiedade generalizada 16%
 - Sintomas de depressão e ansiedade formam mais prevalentes no sexo feminino
 - Sintoma de transtorno de humor - associação com ansiedade e TDAH
 - Sintomas de transtorno de ansiedade - associação com sintomas de humor, mutação em TSC1 e ausência de deficiência intelectual.
- Estudo de de Vries et al. (2020), n=894
 - Não encontrou associação entre nível intelectual e transtorno depressivo e ansioso
 - Sintomas de ansiedade foram mais prevalentes no sexo feminino, mas não transtornos

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais: DSM-5**. Tradução Maria Inês Corrêa Nascimento. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol*. 2015;52(1):25–35.

de Vries, P. J., Wilde, L., de Vries, M. C., Moavero, R., Pearson, D. A., & Curatolo, P. . A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 2018, 178(3), 309–320. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31637>

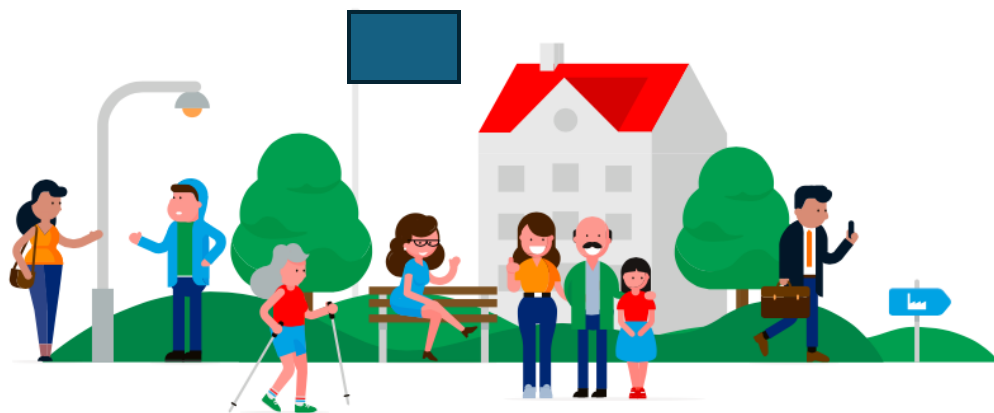
de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P. et al. TOSCA Investigators. Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings on Age, Sex, and Genotype in Relation to Intellectual Phenotype. *Front Neurol*. 2020 Jul 7;11:603. doi: 10.3389/fneur.2020.00603. PMID: 32733359; PMCID: PMC7358578.

de Vries PJ, Heunis TM, Vanclooster S, Chambers N, Bissell S et al. International consensus recommendations for the identification and treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *J Neurodev Disord*. 2023 Sep 14;15(1):32. doi: 10.1186/s11689-023-09500-1. PMID: 37710171; PMCID: PMC10503032.

Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav*. 2007;11:506–513.

Stein DJ, Palk AC, Kendler KS. What is a mental disorder? Na exemplar-focused approach. *Psychological Medicine* 51, 894–901. 2021. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001185>

Waltereit R et al. Involvement of mental health professionals in the treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND): results of a multinational European electronic survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 May 12;16(1):216.



Contato:

marianarichartz@yahoo.com.br

Obrigada!