

### Síndrome de Rett: Histórico, Expectativa de Vida, Genética e Habilidades Funcionais

Carlos Bandeira de Mello Monteiro\*, Zodja Graciani,  
Camila Torriani-Pasin, Emília Katiane Embiruçu, Fernando Kok

---

**Resumo:** Devido às dificuldades sensório-motoras e funcionais sofridas pelos indivíduos com Síndrome de Rett (SR) é fundamental que os profissionais da saúde conheçam as principais características da síndrome, assim como suas dificuldades na realização de habilidades funcionais. O objetivo deste trabalho é apresentar as principais características da SR, considerando seu histórico, sua expectativa de vida, a genética e as habilidades funcionais. Para tanto, utilizou-se o método teórico-conceitual, por meio de pesquisa e análise crítica da literatura sobre as características da síndrome. Com base nos aspectos apontados na presente revisão, é possível afirmar que as características clínicas da SR a tornam uma doença incapacitante e uma condição particularmente desafiadora para a equipe de reabilitação.

**Palavras-chave:** Comunicação em saúde, Autocuidado, Limitação da mobilidade, Síndrome de Rett.

**Abstract:** *Due to sensory-motor and functional difficulties presented by individuals with the Rett Syndrome (RS), it is essential that health professionals be aware of the main features of the syndrome, as well as its related difficulties regarding functional skills. The purpose of this paper is to present review of the features of RS, considering its historical perspective, life expectancy, genetics and functional skills. The theoretical-conceptual method was used, through research and critical appraisal of the literature regarding the characteristics of the syndrome. Based on the points raised in this review, it is possible to mention that the clinical RS characteristics make this an incapacitating disease and a especially challenging condition for the rehabilitation team.*

**Keywords:** *Health communication, Self care, Mobility limitation, Rett syndrome.*

---

\* Autor para contato: carlosfisi@uol.com.br

## 1. Introdução

A síndrome de Rett (SR) é uma condição neurológica de caráter progressivo, com características fenotípicas peculiares, caracterizada por desaceleração do crescimento do crânio, deficiência cognitiva profunda, movimentos estereotipados das mãos e alterações no crescimento (Pozzi & Rosemberg, 2003; Fehr et al., 2010).

A SR foi relatada inicialmente em 1966, pelo médico austríaco Andreas Rett, que descreveu uma série de meninas que apresentavam comportamento autístico, demência, apraxia, estereotípias manuais, perda da expressão facial, e que não apresentavam alterações ao nascimento e tiveram desenvolvimento neuropsicomotor normal nos primeiros meses de vida (Rett, 1992). Entre seis e 18 meses de vida, as meninas desenvolviam perda de interesse pelo meio ambiente, irritabilidade e estagnação no desenvolvimento neuromotor (Bruck et al., 2001). Neste momento, observa-se a perda de habilidades funcionais das mãos, podendo estar associada a crises epilépticas, alterações de tônus, alteração da marcha, ataxia no tronco, disfunção autonômica e grave alteração cognitiva (Pozzi & Rosemberg, 2003; Nissenkorn et al., 2010). A manifestação clínica mais típica da síndrome surge meses após por meio de movimentos repetitivos e estereotipados das mãos, do tipo esfregar, torcer ou bater, em substituição às habilidades manuais habituais (Julu et al., 2001; Downs et al., 2010). Com a progressão da doença os indivíduos com SR tornam-se, em geral, incapazes de comunicar-se verbalmente, no entanto mantém contato com o olhar, e são profundamente dependentes nas atividades da vida diária (AVD's) (Monteiro et al., 2009).

A SR é uma condição particularmente desafiadora para os profissionais da área de reabilitação, considerando a gravidade do comprometimento motor e cognitivo, a ocorrência de deformidades e a progressiva imobilidade nas fases mais avançadas da doença. Para tanto, é importante a elaboração de trabalhos que ofereçam informações atuais sobre as principais características da doença, o que auxiliará os profissionais na compreensão e no tratamento assistencial aos pacientes. O objetivo deste capítulo é apresentar as principais características da SR, considerando seu histórico, sua expectativa de vida, a origem genética, suas características clínicas e as habilidades funcionais.

## 2. Fundamentação Teórica

A SR é uma condição crônica e incapacitante que possui características fenotípicas bastante peculiares. A doença foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Rett em 1966, no entanto o interesse por esta doença universalizou-se somente a partir da publicação de Hagberg et al. (1983) relatando casos de trinta e cinco meninas com SR.

Após dezesseis anos as bases genéticas da SR foram desvendadas (Amir et al., 1999). O reconhecimento de que o gene MECP2 encontra-se mutado em indivíduos com SR (Walsh & Hochedlinger, 2010) renovou o interesse na investigação desta doença (Laurvick et al., 2006).

No Brasil, a primeira descrição de caso de SR deu-se por Rosemberg et al. (1986). O primeiro estudo epidemiológico no país ocorreu em 2003, com 33 meninas com formas típicas e variadas da síndrome, que apresentavam mutações identificadas no gene MECP2 (Pozzi & Rosemberg, 2003).

Estima-se que a prevalência de SR seja de aproximadamente um em cada 10-15 mil meninas (Pozzi & Rosemberg, 2003; Shahbazian & Zoghbi, 2001).

Segundo Hagberg et al. (2002) apenas nove entre 130 indivíduos com SR (7%) ultrapassam a idade de 40 anos. A sub-representação de faixas etárias mais avançadas foi atribuída ao excesso de óbitos precoces em consequência de problemas respiratórios, crises epiléticas e morte súbita durante o sono.

Nielsen et al. (2001) relataram que a mortalidade na SR é 13 vezes maior do que a de mulheres normais e que a probabilidade de se alcançar os 30 anos é de 67%. A idade de sobrevivência na SR é sempre questionada. Um trabalho mais recente apresentado por Freilinger et al. (2010) sobre expectativa de vida e causas de óbito na SR em um grupo Austríaco, relata que a idade média de óbito é de 13 anos e 4,8 meses e a probabilidade de sobreviver acima dos 25 anos é de 21%. É importante enfatizar que este valor é bastante superior em estudos Australianos, com 71% de sobrevivência acima de 25 anos (Freilinger et al., 2010).

### 3. Metodologia

Neste capítulo realizou-se uma revisão de artigos científicos seguida de sua análise crítica. A metodologia foi dividida em duas etapas: a coleta e apresentação de material teórico sobre a SR, e a organização dos resultados sobre as habilidades funcionais publicados pelos autores em artigos científicos.

Na primeira etapa, foram coletados artigos científicos publicados sobre SR utilizando o termo “síndrome de Rett” como descritor nas seguintes bases de dados: MEDLINE, LILACS, SciELO e PubMed. Após a busca em tais bases, utilizou-se como estratégia complementar a busca manual de referências de artigos encontrados. Foram utilizadas as combinações entre os seguintes descritores da língua portuguesa: síndrome de Rett, Autocuidado, Limitação da mobilidade, Relações interpessoais e Cuidadores. Na língua inglesa buscou-se por: Rett *syndrome*, *selfcare*, *mobility*, *limitation*, *interpersonal relations* e *caregivers*. Além da combinação dos descritores, utilizou-se a busca das seguintes palavras em português: mobilidade, função social e mutação em MCP2; e em inglês: *social function* e MCP2 *mutation*. A partir dos resumos dos artigos encontrados procedeu-se a

busca pelos trabalhos completos. Apenas os trabalhos obtidos com texto completo foram incluídos neste estudo.

Na segunda etapa, no que se refere às habilidades funcionais, foram selecionados os resultados experimentais publicados pelos autores a partir da avaliação de 64 pacientes com SR que preenchiam os critérios para forma clássica ou típica da doença. A idade da população estudada variou de dois a 26 anos e nove meses. Estes estudos foram aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo n<sup>o</sup> 1033/03) e desenvolvidos mediante a obtenção da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos responsáveis legal pelos pacientes.

## 4. Resultados

Para a organização dos resultados optou-se por apresentar discussões relativas à genética, caracterização clínica, tratamento e habilidades funcionais.

### 4.1 Genética

Durante muitos anos, as bases genéticas da SR permaneceram obscuras. Sabia-se que a quase totalidade era de casos isolados e a ocorrência de agregados familiares da doença mostrou-se ser extremamente rara. Pelo fato da doença manifestar-se quase exclusivamente em indivíduos do gênero feminino postulou-se tratar de uma doença geneticamente determinada, dominante, ligada ao X, letal no gênero masculino.

Os estudos em busca de uma causa genética levaram 16 anos até o reconhecimento de mutações no gene MECP2 associado a SR. A maioria dos casos isolados ou esporádicos dentro de uma mesma família e uma aparente exclusividade no sexo feminino dificultava os estudos de ligação (Amir et al., 1999; Villard, 2007; Christodoulou & Ho, 2009).

Somente em 1999 foram identificadas mutações no gene MECP2 em meninas com SR (Amir et al., 1999). Este gene codifica uma proteína que se liga a dinucleotídeos CpG metilados e que está envolvida com a inibição de transcrição de genes (MeCP2, *Methyl-CpG-binding Protein 2*). Os pacientes com a SR apresentam perda parcial ou total da função desta proteína (Shahbazian & Zoghbi, 2001; Christodoulou & Ho, 2009).

Nas mulheres, o fenótipo parece ser dependente de duas premissas: a mutação no gene MECP2 e o padrão de inativação do cromossomo X. Em cada célula, existem dois cromossomos X, mas apenas um deles encontra-se ativo. A determinação de qual dos cromossomos X, o de origem materna ou paterna, será inativado em cada célula, ocorre ao acaso durante a fase embrionária da vida. Desta forma, algumas células terão o cromossomo X paterno ativo, e outras o X materno. Assim, mulheres com quadros clínicos mais graves tiveram o cromossomo X com mutação no gene MECP2 ativo, e as mulheres com manifestações leves ou assintomáticas, tiveram

o cromossomo X com mutação inativado. Estas podem ser genitoras de crianças com fenótipos variados da SR, independente do sexo da criança (Colvin et al., 2004; Shahbazian & Zoghbi, 2001).

Já foram descritas mais de 200 mutações patogênicas diferentes no gene MECP2 em pacientes com SR. Algumas ocorrem de forma recorrente, e oito destas mutações são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos de SR. As mutações encontradas são variáveis e podem ser: mutação pontual, que promove à substituição simples de um aminoácido, modificando o código de leitura do DNA, ou inserindo um códon de parada prematura da tradução ou, ainda, alterando o processamento do RNA mensageiro (*splice site mutation*). Também são encontradas deleções ou duplicações levando, em geral, a uma alteração do quadro de leitura, podendo haver rearranjos extensos e complexos (Shahbazian & Zoghbi, 2001; Colvin et al., 2004).

Considerando a variedade de fenótipos relacionados à SR e o grande número de mutações identificadas, alguns pesquisadores tentaram determinar uma correlação genótipo-fenótipo, porém os resultados foram inconsistentes. Indivíduos com a mesma mutação podem ter fenótipos diferentes, na dependência do padrão de inativação do cromossomo X (Shahbazian & Zoghbi, 2001; Christodoulou & Ho, 2009).

Identifica-se a mutação do gene MECP2 em pacientes com a forma clássica da SR, e também se observa várias outras síndromes clínicas descritas com a mutação no mesmo gene, variando desde leves distúrbios de aprendizagem em meninas, até deficiência mental grave, crises epiléticas, ataxia e encefalopatia neonatal em meninos.

## 4.2 Características clínicas e critérios diagnósticos

O diagnóstico de SR é baseado em critérios clínicos (Temudo et al., 2011). Neul et al. (2010) apresentaram um trabalho de revisão de diagnóstico, critérios e nomenclatura para SR. Neste capítulo se apresenta os critérios estabelecidos por Hagberg et al. (1985) e atualizados por Hagberg et al. (2002), por ser o mais utilizado e citado no momento.

Os critérios de inclusão para a SR são:

1. Períodos pré e perinatais normais; desenvolvimento psicomotor normal durante os primeiros seis meses; frequentemente dos 12 aos 18 meses de vida;
2. Perímetro cefálico normal ao nascimento; desaceleração na velocidade de crescimento do perímetro cefálico entre seis meses e quatro anos de idade;
3. Involução no comportamento social e psicomotor (perda de habilidades); disfunção no desenvolvimento da comunicação e sinais de demência;
4. Perda de habilidades manuais intencionais adquiridas entre um e quatro anos de idade;

5. Surgimento de estereotípias do tipo esfregar, lavar e bater das mãos, entre um e quatro anos de idade;
6. Surgimento de marcha apráxica e apraxia ou ataxia de tronco, entre um e quatro anos de vida.

Os critérios de apoio para a SR são:

1. Disfunção respiratória: períodos de apnéia durante vigília; hiperventilação intermitente, episódios de perda de fôlego, expulsão forçada de ar ou saliva;
2. Anormalidades eletroencefalográficas: alentecimento rítmico intermitente (3-5 Hz) e da atividade de base, descargas epileptiformes com ou sem crises epiléticas;
3. Crises epiléticas;
4. Espasticidade, frequentemente associada com perda de massa muscular e distonia;
5. Distúrbio vasomotor periférico;
6. Escoliose;
7. Retardo no crescimento;
8. Pés pequenos e hipotróficos.

Os critérios de exclusão para a SR são:

1. Evidência de retardo de crescimento intra-uterino;
2. Organomegalia ou outras evidências de moléstia de depósito;
3. Retinopatia ou atrofia óptica;
4. Microcefalia ao nascimento;
5. Evidência de dano cerebral adquirido no período perinatal;
6. Comprovação de distúrbios neurológicos progressivos de causa metabólica ou outra natureza;
7. Distúrbio neurológico adquirido resultante de infecções graves ou traumatismo craniano.

Algumas características clínicas da SR são bastante peculiares e merecem comentários adicionais.

#### **4.2.1 Movimentos estereotipados das mãos**

Os movimentos estereotipados das mãos são comuns na SR (Temudo et al., 2011; Fehr et al., 2010). Estes ocorrem em vigília e surgem quando se inicia a perda do uso funcional das mãos. As estereotípias mais características são as realizadas junto à linha média, com as mãos unidas ou ao redor da boca (Segawa & Nomura, 2005). Os movimentos das mãos mais frequentemente observados são comparados a torcer, lavar, abanar, aplaudir, bater

e esfregar (Segawa & Nomura, 2005; Hagberg, 1989). Apesar do grande comprometimento funcional das mãos, Downs et al. (2010) realizaram um trabalho com 144 indivíduos com SR e demonstraram que dois terços conseguem algum tipo de função, seja pegar ou manipular um objeto.

Monteiro et al. (2009) referem que 75% das pacientes avaliadas mostraram-se incapazes de alimentar-se com os dedos. Larsson et al. (2005) relatam que 57% das 125 pacientes avaliadas perderam a capacidade de se alimentar de forma autônoma. Na série de 143 pacientes de Mount et al. (2002) 70,6% dos pacientes não utilizavam a mão com alguma finalidade. A falta de funcionalidade com as mãos é característica da SR e fator de muitas discussões. Fabio et al. (2009) verificaram que a contenção das estereotipias manuais, o controle postural e a organização de estímulos externos podem ser opções para estimular a funcionalidade na SR.

#### 4.2.2 Bruxismo

O bruxismo em vigília pode ser considerado um critério de apoio ao diagnóstico de SR e é encontrado na grande maioria das pacientes. As características sonoras são diferentes do ranger agudo que ocorre durante o sono (Hagberg, 1989). O bruxismo na SR não se limita aos períodos de sono.

#### 4.2.3 Episódios de hiperventilação e apnéia

As alterações do padrão respiratório são frequentes na SR. Cerca de 50% das meninas com SR apresentam episódio de hiperventilação, frequentemente interrompidos por apnéias com duração de cerca de 30 segundos (Hagberg et al., 2001). Estas ocorrem durante a vigília e geralmente são acompanhados por manobra de Valsalva. Durante os períodos de hiperventilação as crianças ficam agitadas, com movimentos das mãos mais intensos, pupilas dilatadas, taquicardia, movimentos de balançar o corpo e tônus muscular aumentado (Bruck et al., 2001; Julu et al., 2001).

#### 4.2.4 Distúrbios da comunicação

Na forma típica da SR observa-se ausência da fala com manutenção de vocalizações simples e balbucio. Como a capacidade de verbalização é bastante limitada é preciso atenção para reconhecer formas não verbais de comunicação, normalmente sutis (Fehr et al., 2010).

Monteiro et al. (2009) observaram que 92,2% não utilizavam uma única palavra com significado adequado e que 20,3% chegavam a empregar algum gesto com propósito. Estes dados foram comparados aos de Velloso et al. (2009) que avaliaram os conceitos de comunicação em pacientes com SR por meio da avaliação da cor, da forma, do tamanho e da posição de objetos, por rastreamento visual na tela do computador. O estudo não verificou funcionalidade no grupo avaliado. De acordo com Segawa (2005) 53% das 38 pacientes estudadas não falavam qualquer palavra. Para Larsson et al. (2005) 65% de 125 pacientes pesquisadas eram capazes de expressar de

alguma forma o que queriam. Gratchev et al. (2001) refere que 34% de seus 38 pacientes eram capazes de pronunciar alguma palavra. No trabalho de Hetzroni & Rubin (2006) das oito meninas avaliadas, quatro apresentavam algum tipo de comunicação, e uma tinha comunicação verbal funcional. A comunicação verbal efetiva é considerada como uma variação diagnóstica rara e atípica na SR (Renieri et al., 2009).

#### 4.2.5 Riso noturno e distúrbios do sono

Na SR é frequente a ocorrência de alterações do sono, entre as quais a eclosão paroxística de episódios de riso (Hagberg, 1989). Em investigação de oitenta e três pacientes com SR. Ellaway et al. (2001) determinaram que a qualidade do sono é pobre, quando comparada com crianças normais. Normalmente, na criança com SR as horas totais de sono diminuem com a idade, principalmente até os quatro anos, quando os cochilos diurnos quase desaparecem. No entanto, isto não foi observado no grupo de pacientes com SR que mantinha um padrão imaturo. Neste grupo não houve a diminuição do sono relacionada à idade e ocorreu a manutenção do sono durante o dia. Mount et al. (2002) relatam que 60,8% das pacientes avaliadas têm cochilos frequentes durante o dia. Segawa (2001) afirma que o ciclo do sono na SR equivale ao de uma criança de quatro meses de idade.

#### 4.2.6 Crescimento

Dois parâmetros do crescimento podem ser significativamente afetados na SR: o desenvolvimento pondoestatural e o perímetro cefálico. Para Hagberg et al. (2001) a desaceleração do crescimento craniano ocorre já a partir do terceiro mês de vida. Esta é uma das características mais constantes nesta condição. Para Segawa (2001) o peso corporal encontra-se significativamente abaixo do normal. Outra característica de alteração do crescimento é o crescimento desproporcional dos pés (Hagberg, 1989). Larsson et al. (2005) relatam que 97 entre 125 pacientes com SR (77,6%) tinham os pés pequenos para a idade cronológica.

#### 4.2.7 Ataxia e apraxia

As pacientes com SR que permanecem ambulantes apresentam marcha característica, realizada com os membros em extensão e alargamento da base de sustentação. Os passos são curtos e as mãos permanecem unidas, junto à linha média, sem oscilação recíproca dos membros superiores. Algumas vezes, há preferência de caminhar na ponta dos pés (Larsson & Witt-Engerstrom, 2001). A falta de direção e de planejamento faz com que a marcha assuma um caráter apráxico. Sobre a deambulação, Monteiro et al. (2009) apontam que 51,6% das pacientes avaliadas mostraram-se incapazes de andar em ambiente externo sem auxílio. Estes achados se assemelham aos de Segawa (2005) que investigou 38 indivíduos com SR e detectou que



47% eram incapazes de deambular em ambientes externos sem auxílio. Colvin et al. (2004) detectaram que 68% das 147 pacientes de sua série nunca andaram. Gratchev et al. (2001) relataram que 10 entre 38 pacientes avaliados (26,3%) eram incapazes de andar.

#### 4.2.8 Epilepsia

As crises epilépticas ocorrem em aproximadamente 70% a 80% dos indivíduos com SR e, em geral, iniciam após os três anos de idade (Nissenkorn et al., 2010). A epilepsia pode ter início mais precoce, nos primeiros meses de vida. Nas fases mais avançadas da doença, as manifestações epilépticas tendem a ser menos frequentes e intensas (Hagberg, 1989).

#### 4.3 Formas clínicas

Costuma-se reconhecer duas formas clínicas da SR: a clássica ou típica e, a atípica. A forma clássica da SR é observada em pelo menos 80% dos casos da doença e, de acordo com Witt-Engerstrom & Hagberg (1990), possui quatro estágios clínicos: estagnação precoce do desenvolvimento psicomotor, involução precoce, pseudo-estacionário e deterioração motora tardia.

O estágio I, estagnação precoce do desenvolvimento psicomotor, ocorre entre cinco meses e dois anos de idade. Neste estágio a criança para de adquirir habilidades psicomotoras e verificam-se as seguintes características: estagnação no desenvolvimento psicomotor, mudanças da comunicabilidade e do contato ocular, distúrbios inespecíficos da personalidade, diminuição do interesse por jogos ou brincadeiras, estereotípias manuais episódicas e desaceleração do crescimento craniano.

No estágio II, involução precoce, que ocorre entre um e três anos de idade, há perdas das habilidades motoras já adquiridas e demenciação grave. Neste estágio encontram-se as seguintes características: estereotípias manuais típicas, características autísticas (um dos problemas principais), perda das habilidades manuais adquiridas com manutenção da função motora axial, marcha apráxica e atáxica, respiração irregular e crises epilépticas.

No estágio III, pseudo-estacionário, que ocorre na fase pré-escolar ou escolar, observa-se uma falsa parada no processo de regressão neuropsicomotora, que passa a ocorrer de forma mais lenta. Neste estágio estão presentes as seguintes características: relativa estabilização clínica, regressão parcial dos sintomas autísticos, apraxia e ataxia de marcha, ataxia de tronco, estereotípias manuais típicas, retardo mental grave ou demência, crises epilépticas, espasticidade, distúrbios respiratórios, perda de peso apesar de se alimentar adequadamente, escoliose e bruxismo.

O estágio IV, deterioração motora tardia, tem início após a perda da marcha ou a progressiva redução da mobilidade e pode durar décadas, pois esta perda é mais lenta do que no estágio II. Neste estágio ocorrem

as seguintes características: marcha reduzida, mobilidade restrita ao leito ou a cadeira de rodas, síndrome de múltiplas deficiências graves, para ou tetraparesia, escoliose, distúrbios tróficos e vasomotores em pés, melhora do contato emocional, melhora das manifestações epilépticas, olhar fixo e intenso, linguagem expressiva e receptiva praticamente ausente.

O estágio I é habitualmente diagnosticado retrospectivamente e caracteriza-se pela ocorrência de dissociação no desenvolvimento motor. Este estágio pode estar ausente ou rapidamente evoluir para o estágio subsequente, e caracteriza-se por inadequada aquisição de funções motoras manipulatórias finas e atraso no controle do tronco, no engatinhar e na marcha independente (Hagberg, 1993). Cerca de dois terços das meninas com forma típica de SR apresentam atraso na aquisição da marcha e cerca de 40% jamais adquire esta habilidade, o que se constitui no grupo de pior desempenho (Witt-Engerstrom, 1987).

A perda rápida das habilidades previamente adquiridas é o que melhor caracteriza o ingresso no estágio II ou de involução precoce. Esta fase tem início a partir do final do primeiro ano, intensificando-se entre um e dois anos de idade e persistindo até os 30 a 42 meses, com duração média de 17 meses (Witt-Engerstrom, 1987). Nesta fase é bastante frequente a ocorrência de alterações de humor, irritabilidade, crises de choro aparentemente sem motivos ou episódios de risos durante o sono. Ocorrem também comportamentos autísticos, isolamento social, movimentos corporais de balanceio rítmico, perda de linguagem verbal e evidente dificuldade nas habilidades manuais, como a preensão fina. Estas perdas podem estabelecer-se de forma rápida, em semanas, ou insidiosa, ao longo de meses. Segundo Hagberg (1993) no final desta fase ocorrem movimentos involuntários e repetidos de mãos, com padrões estereotipados. As estereotipias mais precoces são movimentos circulares de levar uma ou as duas mãos à boca, com movimentos faciais, de língua e labiais, além de ranger dos dentes em vigília. Todos estes sinais característicos permitem suspeitar do diagnóstico de SR.

O estágio III, pseudo-estacionário, caracteriza-se por recuperação espontânea do contato interpessoal e da comunicação não verbal (Hagberg, 1993). Ele ocorre em média aos trinta meses de idade, podendo variar de vinte a cinquenta meses. Um fenômeno conhecido como apontar com o olhar (*eye pointing*) é uma forma característica de comunicação que emerge nesta fase (Hagberg et al., 1983). Apesar desta melhora, os movimentos estereotipados de mãos, na linha média, tornam-se mais evidentes e surgem padrões definidos de estereotipias manuais, como torcer, esfregar e bater. A incapacidade de executar movimentos manuais intencionais fica mais evidente. O estágio III pode durar décadas e é observado em alguns pacientes com SR que permanecem andando de forma independente ao longo de toda a vida.

O estágio IV, ou deterioração motora tardia, é caracterizado por perda da marcha independente nas pacientes que adquiriram esta função (estágio IV A), ou por progressiva redução da mobilidade nas meninas que nunca adquiriram marcha, vista em geral a partir dos 10 anos de idade (estágio IV B) (Witt-Engerstrom & Hagberg, 1990). Nesta fase da doença, a escoliose está quase constantemente presente, bem como a osteopenia. Estas manifestações costumam ser mais precoces e intensas no subgrupo previamente não ambulante (IV B). Apesar de ocorrer uma progressão dos sintomas motores, não ocorre perda adicional da função cognitiva (Segawa & Nomura, 2005; Bruck et al., 2001).

Ainda quanto à classificação, as formas atípicas de SR são aquelas em que nem todas as características da doença estão presentes. Reconhecem-se as formas: frustra com linguagem preservada, congênita e a de involução inicial tardia (Mari et al., 2005).

A forma frustra com linguagem preservada é uma variante descrita por Yamashita et al. (2001). Ela representa cerca de 10% dos casos de SR, constituindo-se a forma de evolução mais lenta e menos grave da doença. O uso funcional das mãos é relativamente preservado, ocorrem menos estereotípias e há manutenção do uso de linguagem, com permanência do uso de frases agramaticais ou palavras isoladas. Os sinais adicionais de envolvimento motor central (espasticidade, distonia e escoliose) podem ocorrer após a puberdade. Segundo Hagberg et al. (2001) a forma frustra é restrita ao grupo que após os dez anos de idade apresenta quadro clínico atenuado e incompleto de SR. Mari et al. (2005) relataram que em 50% das pacientes de forma frustra de SR encontra-se mutação em MECP2, resultado inferior ao observado na forma clássica, em que cerca de 90% dos casos tem anormalidade neste gene.

A forma congênita caracteriza-se por grave atraso inicial do desenvolvimento psicomotor e microcefalia congênita. Nesta forma nenhuma outra etiologia pode ser definida e há características bastante nítidas de SR a partir de 18 meses de idade (Hagberg, 1995).

A forma com involução inicial tardia caracteriza-se por início da involução entre os três e seis anos de idade. As características comportamentais são muito similares às observadas na forma clássica de SR. Este quadro também apresenta melhor prognóstico, com manutenção da marcha independente. Há poucos os relatos desta forma de SR (Hagberg, 1995).

#### **4.3.1 SR no sexo masculino (fenótipos correlacionados a mutações do gene MECP2 no sexo masculino)**

Existem relatos de meninos com características fenotípicas similares às observadas na SR clássica, como os sete casos descritos por Christen & Hanefeld (1995) antes da identificação do gene MECP2 como responsável pela SR. A cada ano há mais estudos de casos de meninos com mutação no MECP2 (Villard, 2007; Christodoulou & Ho, 2009).

Villard (2007) propôs uma classificação para as síndromes relacionadas a mutações ou a aumento do número de cópias de MECP2 no sexo masculino: no grupo um inseriu a forma clássica da SR no sexo masculino, no grupo dois a deficiência mental de leve a grave e, no grupo três, o fenótipo grave associado a duplicação no gene MECP2.

A encefalopatia neonatal é considerada a forma clássica e a mais frequente da SR no sexo masculino. Estes casos foram associados a deleção ou mutação de ponto no gene MECP2. A genitora assintomática ou com dificuldades de aprendizagem leve, pode ser portadora da mutação, às vezes, com filhas afetadas com a forma clássica da SR. Os meninos acometidos apresentam microcefalia, hipotonia axial desde o período neonatal, espasticidade dos membros, movimentos involuntários, incluindo os maneirismos manuais, crises epiléticas e anormalidades respiratórias, como hipoventilação central, podendo evoluir para insuficiência respiratória. Tais crianças falecem antes dos três anos de idade (Villard, 2007; Christodoulou & Ho, 2009).

O segundo grupo é caracterizado por meninos com deficiência mental não progressiva de leve a grave. A sobrevida destes indivíduos é mais longa, alcançando a quarta ou quinta década de vida. Os sinais clínicos mais frequentemente associados são: sinais piramidais, características parkinsonianas e macroorquidismo, o que levou a denominação de síndrome PPM ligada ao X (PPM-X). Estes pacientes também podem apresentar ataxia, tremor, incoordenação motora, afasia, apraxia, escoliose, epilepsia e transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia e autismo (Villard, 2007; Christodoulou & Ho, 2009).

O fenótipo grave associado a duplicações no Xq28, região onde está localizado o gene MECP2, foi descrito em meninos com deficiência mental grave associada a hipotonia facial com protusão da língua, espasticidade progressiva e hiperreflexia em membros, predomínio nos inferiores e infecções respiratórias recorrentes. A última é uma das causas do óbito, que ocorre por volta da segunda década de vida. Podem apresentar também microcefalia e assimetria do crânio, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, ausência da fala, hipotonia axial e crises epiléticas de difícil controle. Geralmente, estes meninos não adquirem a marcha e apresentam dismorfismo faciais leves (Villard, 2007; Christodoulou & Ho, 2009).

A forma clássica e as variantes mais leves da SR foram descritas entre meninos que apresentavam alterações cromossômicas, como 47XXY (cariótipo de indivíduos com síndrome de Klinefelter) (Topcu et al., 2002; Clayton-Smith et al., 2000), ou com mutação no MECP2 pós-zigótica resultante do mosaïcismo somático, em que algumas células apresentam mutação do gene e outras não (Villard, 2007; Christodoulou & Ho, 2009).

#### 4.4 Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico de SR em indivíduos com quadro clínico sugestivo desta condição pode ser feita por meio da pesquisa de mutações no gene MECP2. Recomenda-se que a investigação da SR seja feita por sequenciamento bidirecional que identificará a maioria das mutações. Caso este estudo seja negativo e a clínica sugestiva, deve-se proceder a pesquisa para grandes duplicações ou deleções, por meio de técnicas como o MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification*) (Villard, 2007; Christodoulou & Ho, 2009).

É importante enfatizar que o diagnóstico da SR é baseado em critérios clínicos, não sendo necessária a confirmação genética para se estabelecer este diagnóstico (Hagberg et al., 2002). Ocorre identificação de mutação em MECP2 em 70 a 90% dos pacientes com a forma clássica e 40 a 50% dos com formas atípicas (Shahbazian & Zoghbi, 2001; Julu & Witt-Engerstrom, 2005; Christodoulou & Ho, 2009). A presença de grandes deleções no gene está presente em 10% dos indivíduos com a forma clássica e 7% com as formas atípicas (Christodoulou & Ho, 2009).

Um outro gene, também localizado no cromossomo X e conhecido como CDKL5, é responsável por formas atípicas de SR, com manifestações mais graves e precoces, em especial epilepsia de difícil controle medicamentoso.

#### 4.5 Tratamento medicamentoso

Não existe tratamento efetivo para a SR, uma condição neurodegenerativa. Além da reabilitação multidisciplinar, algumas medicações são utilizadas visando o tratamento medicamentoso sintomático.

Nas crianças com crises epiléticas, a administração do Topiramato, droga com efeitos GABAérgicos e glutaminérgicos, ambos sistemas envolvidos na SR, melhora as anormalidades respiratórias e tende a controlar as crises (Segawa & Nomura, 2005; Christodoulou & Ho, 2009).

A risperidona, neuroléptico atípico, em baixas doses, ou drogas inibidoras da recaptura da serotonina, são opções para o tratamento da agitação psicomotora. Porém, elas devem ser ministradas com cautela nos casos das crianças com crises epiléticas não controladas. A melatonina pode melhorar o padrão do sono. Entretanto, como não é comercializada no Brasil, outras opções são o hidrato de cloral, a hidroxizina e a difenidramina (Christodoulou & Ho, 2009).

Alguns autores sugerem que a SR é uma das formas secundária de deficiência de folato no cérebro, e a administração de ácido fólico poderia promover algum benefício, principalmente no controle das crises epiléticas (Ramaekers e Blau (2005), apud Segawa & Nomura (2005)).

#### 4.6 Habilidades funcionais na SR

Um aspecto interessante para ser analisado nos pacientes com SR são as habilidades funcionais e a necessidade de assistência por parte dos cuida-

dores. Para tanto optou-se em apresentar dados baseados nos trabalhos de Monteiro et al. (2009) e Monteiro et al. (2010).

Estes trabalhos utilizaram como sistema de avaliação a o Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI - *Pediatric Evaluation of Disability Inventory*), desenvolvido por Haley et al. (1992) e validado para a população brasileira por Mancini (2005). Este instrumento de avaliação tem como característica principal coletar informações a respeito da capacidade dos indivíduos e da necessidade de auxílio oferecida pelo cuidador nas áreas de autocuidado, mobilidade e função social. A Tabela 1 mostra a comparação entre as habilidades funcionais e a Tabela 2 a necessidade de assistência do cuidador.

Tabela 1. Habilidades funcionais na SR. Adaptado de Monteiro et al. (2009).

Área do PEDI	Média± desvio-padrão	Pior desempenho	Melhor desempenho
Autocuidado	8,9±5,4	0	26
Mobilidade	30,2±25,7	1,7	74,5
Função social	5,2±4,9	0	21,5

Tabela 2. Assistência do cuidador na SR. Adaptado de Monteiro et al. (2009).

Área do PEDI	Média± desvio-padrão	Pior desempenho	Melhor desempenho
Autocuidado	0,9±2,7	0	15
Mobilidade	32,2±32,2	0	83
Função social	0,4±1,9	0	12

A Figura 1 apresenta a sobreposição dos resultados das habilidades funcionais e assistência do cuidador.

Analisando os dados apresentados, na SR a habilidade funcional que se mostra mais preservada é a mobilidade, e o desempenho nas áreas de função social e autocuidado apresentam sempre valores muito baixos, mesmo em fases iniciais da doença (Monteiro et al., 2009). O prejuízo do uso funcional das mãos, presente precocemente na SR (Segawa, 2005; Mount et al., 2002; Larsson et al., 2005) provavelmente é o responsável pelo desempenho bastante baixo nas áreas de autocuidado e, desta forma, verificou-se a necessidade de muito auxílio por parte do cuidador (Monteiro et al., 2009).

A perda ou falta de aquisição da expressão da linguagem (Larsson et al., 2005; Segawa, 2001; Gratchev et al., 2001) responde pela baixa pontuação na área de função social (Monteiro et al., 2009). Para viabilizar função na

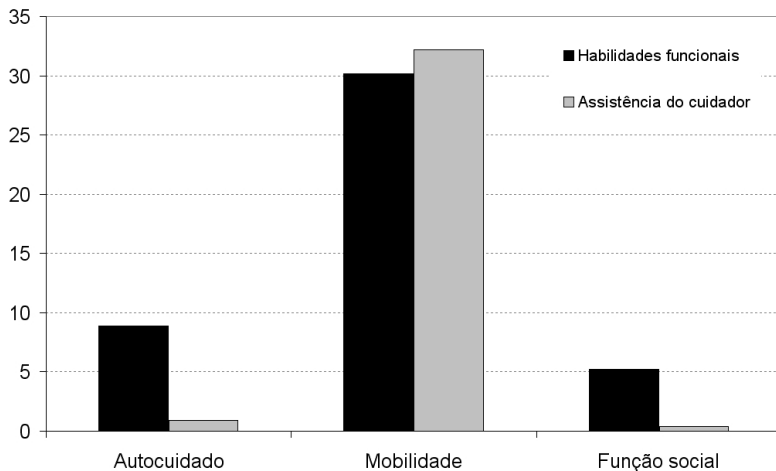


Figura 1. Comparação entre os escores de desempenho no PEDI.

área de autocuidado, na maioria dos itens do PEDI, foi necessário auxílio total do cuidador.

Nas habilidades funcionais a área que necessitou de menor assistência por parte do cuidador foi à de mobilidade (Monteiro et al., 2009). Laurvick et al. (2006) também concluíram que a SR é associada com incapacidade grave, e que a maioria das crianças e adultos jovens são altamente dependentes no autocuidado, na mobilidade, na comunicação e na cognição social.

Na comparação entre a habilidade funcional e a assistência do cuidador, este estudo sugere que, na área de mobilidade, as pacientes encontram-se assistidas de forma adequada, uma vez que o desempenho das habilidades funcionais foi similar ao do auxílio prestado pelo cuidador. Nas áreas de autocuidado e função social, no entanto, as pacientes com SR recebem mais assistência do cuidador do que é necessário. Todavia, o desempenho global nestas duas áreas já é significativamente comprometido e as poucas habilidades podem não possibilitar qualquer função sem auxílio.

## 5. Considerações Finais

Com base nos aspectos apontados na presente revisão, é possível afirmar que as características clínicas da SR a tornam uma doença incapacitante e uma condição particularmente desafiadora para a equipe de reabilitação, tendo em vista a gravidade do comprometimento motor com presença de

escoliose, retrações osteotendíneas e a progressiva imobilidade nas fases mais avançadas da doença.

Além do comprometimento motor, as alterações cognitivas evidentes nesta população, associadas às alterações músculo-esqueléticas, podem impactar negativamente no nível de independência funcional. Para tanto, o presente trabalho fornece informações úteis e atuais sobre as principais características da doença, o que auxiliará profissionais da saúde na compreensão dos fenômenos relacionados, bem como no tratamento e atendimento de seus pacientes.

## Referências

- Amir, R.E.; Van den Veyver, I.B.; Wan, M.; Tran, C.Q.; Francke, U. & Zoghbi, H.Y., Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics*, 23(2):2185–2188, 1999.
- Bruck, I.; Antoniuk, A.S.; Halick, S.M.; Spessatto, A.; Bruyn, L.R.; Rodrigues, M.; Koneski, J. & Facchim, D., Síndrome de rett: estudo retrospectivo e prospectivo de 28 pacientes. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 59(2B):407–410, 2001.
- Christen, H.J. & Hanefeld, F., Male Rett variant. *Neuropediatrics*, 26(2):81–82, 1995.
- Christodoulou, J. & Ho, G., MECP2-related disorders. In: Pagon, R.A.; Bird, T.D.; Dolan, C.R. & Stephens, K. (Eds.), GeneReviews. Seattle, USA: University of Washington, 2009.
- Clayton-Smith, J.; Watson, P.; Ramsden, S. & Black, G.C., Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet*, 356(9232):830–832, 2000.
- Colvin, L.; Leonard, H.; Klerk, N.; Davis, M.; Weaving, L. & Williamson, S., Refining the phenotype of common mutations in Rett syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 41(1):25–30, 2004.
- Downs, J.; Bebbington, A.; Jacoby, P.; Williams, A.M.; Ghosh, S.; Kaufmann, W.E. & Leonard, H., Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(9):817–823, 2010.
- Ellaway, C.; Peat, J.; Leonard, H. & Christodoulou, J., Sleep dysfunction in Rett syndrome: lack of age related decrease in sleep duration. *Brain & Development*, 23(1):101–103, 2001.
- Fabio, R.A.; Giannatiempo, R.; Antonietti, A. & Budden, S., The role of stereotypies in overselectivity process in Rett syndrome. *Research on Developmental Disabilities*, 30(1):136–145, 2009.



- Fehr, S.; Downs, J.; Bebbington, A. & Leonard, H., Atypical presentations and specific genotypes are associated with a delay in diagnosis in females with Rett syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 152A(10):2535–2542, 2010.
- Freilinger, M.; Bebbington, A.; Lanator, I.; de Klerk, N.; Dunkler, D.; Seidl, R.; Leonard, H. & Ronen, G.M., Survival with Rett syndrome: comparing Rett's original sample with data from the Australian Rett syndrome database. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(10):962–965, 2010.
- Gratchev, V.V.; Bashina, V.M.; Klushnik, T.P.; Ulas, V.U.; Gorbachevskaya, N.L. & Vorsanova, S.G., Clinical, neurophysiological and immunological correlations in classical Rett syndrome. *Brain & Development*, 23(1):108–112, 2001.
- Hagberg, B., Rett syndrome: clinical peculiarities, diagnostics approach, and possible cause. *Pediatric Neurology*, 5(2):75–83, 1989.
- Hagberg, B., Rett syndrome: clinical and biological aspects. *Clinics in Developmental Medicine*, 127(1):40–60, 1993.
- Hagberg, B., The rett condition – broad clinical variability – a case report over three decades. *Neuropediatrics*, 26(2):83–84, 1995.
- Hagberg, B.; Aicardi, J.; Dias, K. & Ramos, O., A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls Rett's syndrome: report of 35 cases. *Annals of Neurology*, 14(4):471–479, 1983.
- Hagberg, B.; Berg, M. & Steffenburg, U., Three decades of sociomedical experiences from West Swedish Rett females 4–60 years of age. *Brain & Development*, 23(1):S28–S31, 2001.
- Hagberg, B.; Goutières, F.; Hanefeld, F.; Rett, A. & Wilson, J., Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain & Development*, 7(3):372–373, 1985.
- Hagberg, B.; Hanefeld, F.; Percy, A. & Skjeldal, O., An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*, 6(5):293–297, 2002.
- Haley, S.M.; Coster, W.J.; Ludlow, L.H.; Haltiwangere, J. & Andrellas, P., *Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)*. 1a edição. Boston, USA: Boston University, 1992.
- Hetzroni, O.E. & Rubin, C., Identifying patterns of communicative behaviors in girls with Rett syndrome. *Augmentative and Alternative Communication*, 22(1):48–61, 2006.
- Julu, P.O.O.; Kerr, A.M.; Apartopoulos, S.; All-Rawas, S.; Witt-Engerstrom, I.; Engerstrom, L.; Jamal, G.A. & Hansen, S., Characterization of breathing and associated central autonomic dysfunction in Rett disorder. *Archives of Disease in Childhood*, 85(1):29–37, 2001.

- Julu, P.O.O. & Witt-Engerstrom, I., Assessment of the maturity-related brainstem functions reveals the heterogeneous phenotypes and facilitates clinical management of Rett syndrome. *Brain & Development*, 27(S1):43–53, 2005.
- Larsson, G.; Lindstrom, B. & Witt-Engerstrom, I., Rett syndrome from a family perspective: the Swedish Rett Center survey. *Brain & Development*, 27(S1):14–19, 2005.
- Larsson, G. & Witt-Engerstrom, I., Gross motor ability in rett syndrome: the power of expectation, motivation and planning. *Brain & Development*, 23(1):77–81, 2001.
- Laurvick, C.L.; de Klerk, N.; Bower, C.; Christodoulou, J.; Ravine, D. & Ellaway, C., Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *Journal of Pediatrics*, 148(3):347–352, 2006.
- Mancini, M.C., *Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI): Manual da Versão Brasileira Adaptada*. 1a edição. Belo Horizonte, MG: Editora da UFMG, 2005.
- Mari, F.; Kilstrup-Nielsen, C.; Cambi, F.; Speciale, C.; Mencarelli, M.A. & Renieri, A., Genetics and mechanisms of disease in Rett syndrome. *Drug Discovery Today*, 2(3):419–425, 2005.
- Monteiro, C.B.M.; Graciani, Z.; Torriani, C. & Kok, F., Caracterização das habilidades funcionais na síndrome de Rett. *Fisioterapia e Pesquisa*, 16(4):341–345, 2009.
- Monteiro, C.B.M.; Graciani, Z.; Torriani, C. & Kok, F., Habilidade funcional e assistência do cuidador na síndrome de Rett. *Temas Sobre Desenvolvimento*, 17(100):175–178, 2010.
- Mount, R.H.; Charman, T.; Hastings, R.P.; Reilly, S. & Cass, H., The Rett syndrome behaviour questionnaire (RSBQ): refining the behavioural phenotype of Rett syndrome. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(8):1099–1010, 2002.
- Neul, J.L.; Kaufmann, W.E.; Glaze, D.G.; Christodoulou, J.; Clarke, A.J.; Bahi-Buisson, N.; Leonard, H.; Bailey, M.E.; Schanen, N.C.; Zappella, M.; Renieri, A.; Huppke, P. & Percy, A.K., Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology*, 68(6):944–950, 2010.
- Nielsen, J.B.; Ravn, K. & Schartz, M., A 77-year-old woman and a preserved speech variant among the Danish Rett patients with mutations in MECP2. *Brain & Development*, 23(1):230–232, 2001.
- Nissenkorn, A.; Gak, E.; Vecsler, M.; Reznik, H.; Menascu, S. & Zeev, B.B., Epilepsy in Rett syndrome: the experience of a National Rett Center. *Epilepsia*, 51(7):1252–1258, 2010.

- Pozzi, C.M. & Rosemberg, S., Rett syndrome: clinical and epidemiological aspects in a Brazilian institution. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61(4):909–915, 2003.
- Renieri, A.; Mari, F.; Mencarelli, M.A.; Scala, E.; Ariani, F.; Longo, I.; Meloni, I.; Cevenni, G.; Pini, G.; Hayek, G. & Zapella, M., Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant). *Brain & Development*, 31(3):208–216, 2009.
- Rett, A., The mystery of the Rett syndrome. *Brain & Development*, 14(1):141–142, 1992.
- Rosemberg, S.; Arita, F.N. & Campos, C., A Brazilian girl with the Rett syndrome. *Brain & Development*, 8(5):554–556, 1986.
- Segawa, M., Discussant: pathophysiologicals of Rett syndrome. *Brain & Development*, 23(1):218–223, 2001.
- Segawa, M., Early motor disturbance in rett syndrome and its pathophysiological importance. *Brain & Development*, 27(S1):54–58, 2005.
- Segawa, M. & Nomura, Y., Rett syndrome. *Current Opinion in Neurology*, 18(2):97–104, 2005.
- Shahbazian, M.D. & Zoghbi, H.Y., Molecular genetics of Rett syndrome and clinical spectrum of MECP2 mutations. *Current Opinion in Neurology*, 14(2):171–176, 2001.
- Temudo, T.; Santos, M.; Ramos, E.; Dias, K.; Vieira, J.P.; Moreira, A.; Calado, E.; Carrilho, I.; Oliveira, G.; Levy, A.; Barbot, C.; Fonseca, M.; Cabral, A.; Cabral, P.; Monteiro, J.; Borges, L.; Gomes, R.; Mira, G.; Pereira, A.S.; Santos, M.; Fernandes, A.; Epplen, J.T.; Sequeiros, J. & Maciel, P., Rett syndrome with and without detected MECP2 mutations: an attempt to redefine phenotypes. *Brain & Development*, 33(1):69–76, 2011.
- Topcu, M.; Akyerli, C.; Sayi, A.; Toruner, G.A.; Kocoglu, S.R.; Cimbis, M. & Ozcelik, T., Somatic mosaicism for a MECP2 mutation associated with classic Rett syndrome in a boy. *European Journal of Human Genetics*, 10(1):77–81, 2002.
- Velloso, R.L.; Araújo, C.A. & Schwartzman, J.S., Concepts of color, shape, size and position in ten children with Rett syndrome. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 67(1):50–54, 2009.
- Villard, L., MECP2 mutations in males. *Journal of Medical Genetics*, 44(7):417–423, 2007.
- Walsh, R.M. & Hochedlinger, K., Modeling Rett syndrome with stem cells. *Cell*, 143(4):499–500, 2010.
- Witt-Engerstrom, I., Rett syndrome: a retrospective pilot study on potential early predictive symptomatology. *Brain & Development*, 9(5):481–486, 1987.

- Witt-Engerstrom, I. & Hagberg, B., The Rett syndrome: gross motor disability and neural impairment in adults. *Brain & Development*, 12(1):23–26, 1990.
- Yamashita, Y.; Kondo, I.; Fukuda, T.; Morishima, R.; Kusaga, A.; Iwanaga, R. & Matsuishi, T., Mutation analysis of the methyl-CpG-binding protein 2 gene (MECP2) in Rett patients with preserved speech. *Brain & Development*, 23(1):157–160, 2001.

---

## Notas Biográficas

**Carlos Bandeira de Mello Monteiro:** é Educador Físico (Faculdade do Clube Náutico Mogiano, 1987), Fisioterapeuta (Universidade do Grande ABC, 1993), Mestre em Distúrbios do Desenvolvimento (Universidade Presbiteriana Mackenzie, 2001), Doutor em Neurologia (USP, 2007). Atualmente é docente do curso de Ciências da Atividade Física da USP.

**Zodja Graciani** é Fisioterapeuta (Universidade de Santo Amaro, 2000), Especialista em Genética das Deficiências (Universidade Presbiteriana Mackenzie, 2002), Mestre em Neurologia (USP, 2009). Atualmente é supervisora da Associação Brasileira de Síndrome de Rett.

**Camila Torriani-Pasin** é Fisioterapeuta (UNICID, 2000), Especialista em Fisioterapia Motora (UNIFESP, 2002), Doutor em Neurologia (USP, 2010). Atualmente é docente da Escola de Educação Física e Esporte da USP.

**Emília Katiane Embiruçu** é Médica (UFBA, 1995), Especialista em Neurologia (Hospital Universitário Edgard Santos, 1999), Especialista em Neurologia Infantil (FMUSP, 2007), Mestre em Medicina e Saúde (UFBA, 2003), Doutor em Neurologia (USP, 2009). Atualmente é docente do Departamento de Ciências da Vida da UNEB.

**Fernando Kok** é Médico (USP, 1977), Doutor em Neurologia (USP, 1990), tem pós-doutorado (Johns Hopkins University, 1995) e é Livre-docente (USP, 2006).