

---

# Síndrome de Rett: uma revisão da literatura

*Rett Syndrome: a review of the literature*

Natália Lorena Sousa e Silva<sup>1</sup>, Xisto Sena Passos<sup>1</sup>, Samara Lamounier Santana Parreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Curso de Fisioterapia da Universidade Paulista, Goiânia-GO, Brasil.

---

## Resumo

Síndrome de Rett (SR) é uma desordem neurológica severa do desenvolvimento, e a sua incidência é de 1:10.000 nascimentos do sexo feminino, uma das causas genéticas mais comuns de atraso mental severo em mulheres. O desenvolvimento é aparentemente normal nos primeiros seis a 18 meses de vida até que ocorre a regressão das habilidades cognitivas, sociais e motoras. A progressão e severidade da desordem são avaliadas de forma clássica e divididas em estágio I, de estagnação precoce, estágio II, rapidamente destrutivo, estágio III, pseudo estacionária, e estágio IV, de deterioração motora tardia. As mutações no gene ligado ao X metil-CpG de ligação a proteína 2 (MECP2) está presente na maioria das pacientes com a SR. O tratamento fisioterapêutico é bastante eficaz, visto que melhora ou mantém as capacidades funcionais, funções sensoriais e motoras na SR. Benefícios estes que causam grande impacto na qualidade de vida desses indivíduos com deficiências severas.

**Descritores:** Fisioterapia; Síndrome de Rett

## Abstract

Rett syndrome (RS) is a severe neurological developmental disorder, and its incidence is 1: 10,000 female births, one of the most common genetic causes of severe mental retardation in females. The development is apparently normal in the first six to 18 months of life until regression occurs cognitive, social and motor skills. The progression and severity of the disorder are assessed and classically divided into stage I, early stagnation, stage II, rapidly destructive, stage III, stationary pseudo, and stage IV, the late motor deterioration. Mutations in the X-linked gene 2 protein binding of methyl-CpG (MECP2) is present in most patients with MR. The physical therapy is quite effective, as it improves or maintains the functional, sensory and motor functions in SR. These benefits that greatly impact quality of life of individuals with severe disabilities.

**Descriptors:** Physiotherapy; Rett syndrome

---

## Introdução

A Síndrome de Rett (SR) conhecida como transtorno invasivo do desenvolvimento, é uma desordem genética ligada ao cromossomo X dominante e por mutações das proteínas metil-CpG-binding2 (MecP2), onde ocorre uma progressiva deterioração neuromotora severa. Ela afeta cerca de 1:10.000 nascimentos vivos do sexo feminino, com óbito no sexo masculino<sup>1</sup>. Está entre uma das principais síndromes de desenvolvimento, levando a deficiência intelectual<sup>2</sup>.

Em 1954, Andreas Rett, um neurologista pediátrico, em Viena, identificou os traços característicos da síndrome. Andreas Rett realizou pesquisas em meninas que demonstraram comportamentos autistas, apraxia da marcha, movimentos estereotipados das mãos e perda de expressão facial<sup>3</sup>.

Sua identificação genética foi descrita em 1999 como uma alteração das proteínas metil-CpG-binding2. Porém, sua pesquisa só foi publicada na literatura médica alemã em 1966. Antes disso manteve-se, em grande medida despercebido. Outro pesquisador que também compartilhou seus achados clínicos em uma pesquisa sueca no *Meeting Manchester* em Neurologia Infantil em 1981 e revelou que a SR é única para o mundo médico internacional em 1983. Logo ocorreu uma evolução gradual quanto à pesquisa e um grupo de apoio parental começou a se organizar e a "Associação Internacional da Síndrome de Rett" tornou-se um dos maio-

res centros de pesquisa e de apoio do mundo, incentivando a continuidade das pesquisas médicas e clínicas para buscar as respostas para o problema biológico desta desordem<sup>4</sup>.

No Brasil, os cinco primeiros casos de meninas com SR foram identificados em 1987, onde começou a chamar a atenção para a incidência dessa síndrome no país, estabelecendo uma comparação com EUA, Japão e Europa, onde as pesquisas já estavam sendo realizadas<sup>5</sup>.

O diagnóstico de SR é baseado em critérios clínicos propostos pelo "*Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group*" ou pelos que foram definidos pelo DSM-IV-R. Todos pré-estabelecidos de acordo com a gravidade e a longevidade da doença, em grande parte, devido à inativação aleatória do cromossomo X, o tipo de mutação, e outros fatores que ainda são desconhecidos<sup>6</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a SR como sendo um dos Transtornos Globais do Desenvolvimento, pelos critérios da CID-10 (Classificação Internacional de Doenças), a SR está incluída no grupo F84, caracterizados por transtornos das interações sociais recíprocas, alterações nas modalidades de comunicação, repertório de interesses, atividades restritas, estereotipadas e repetitivas<sup>7</sup>.

Esta pesquisa tem por objetivo, explicar através de revisões literárias os benefícios que a fisioterapia promove aos pacientes com SR, visto que a SR é uma desordem incurável, porém através da reabilitação a me-

nina terá uma melhora das competências funcionais, funções sensoriais e motoras, e conseqüentemente uma melhora da qualidade de vida.

## Revisão de Literatura

Este estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica sobre a Síndrome de Rett. A coleta de informações e dados foi obtida através de pesquisa em referências publicadas na internet, tendo como descritores: fisioterapia, Síndrome de Rett e Mecp2. O estudo foi realizado no período de Julho de 2014 a Abril de 2015, com artigos publicados no período de 2000 a 2014, sendo utilizados para obtenção dos artigos os seguintes sites de busca: PubMed, Scielo e Google Acadêmico.

### Quadro clínico

É classificada como um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, ficando entre um dos 5 transtornos mais evidentes já identificados. A SR é uma doença que evolui de forma previsível, o seu padrão clínico característico vem acompanhado por um período de regressão, seguido de recuperação ou de estabilização e foram nomeados e divididos em IV estágios e esses estágios continuam sendo úteis para a descrição da forma clássica da doença<sup>8</sup>.

**Estágio I ou estágio de desaceleração precoce:** inicia-se entre seis e 18 meses e é caracterizado por um atraso no desenvolvimento, tendo em vista a desaceleração do crescimento do perímetro craniano que é um dos critérios de apoio para a SR. O crescimento deficiente tem sido observado logo aos três meses de vida e pode continuar na vida adulta. O desinteresse por jogos ou brincadeiras e diminuição da interação social também são identificados nesse estágio e favorecem o isolamento<sup>9</sup>. Nesse período os bebês aparentam ser calmos e é possível encontrar alterações como hipotonia e atraso postural mesmo em fases mais precoces, porém ainda assim é difícil para os pais e até para os médicos perceberem alguma anormalidade, visto que muitos desconhecem a SR<sup>10</sup>.

**Estágio II ou rapidamente destrutivo:** iniciando-se entre um e três anos de idade e com uma duração de semanas ou meses. Ocorrendo uma rápida regressão psicomotora, com a presença de comportamentos autistas.

As primeiras crises epiléticas surgem no estágio II e exercem um impacto negativo na qualidade de vida dos portadores da SR e dos seus cuidadores. O que se sabe é que muitas vezes a epilepsia é confundida com manifestações paroxísticas que são muito frequentes. A redução ou ausência das crises ocorrem com o decorrer da idade, entretanto já houve casos da epilepsia que assumiram um caráter severo e de difícil controle<sup>11</sup>.

Há também uma diminuição ou perda da comunicação e das competências adquiridas, tais como a função voluntária das mãos, a presença de esterotipias interferindo com funções manuais voluntárias, controle postural, e organização de estímulos externos, tais como os reflexos de retirada, bater palmas de ambas as mãos

simetricamente na linha média na frente do esterno ou ao redor da boca e atividades como pentear os cabelos, escovar os dentes e segurar objetos<sup>12</sup>. Estes movimentos repetitivos, compulsivos e contínuos são de origem incerta, o que se sabe é que costumam acontecer apenas durante a vigília, desaparecendo durante o sono<sup>11</sup>.

A capacidade da fala e a interação social ainda são identificados na maioria dos casos, em outros apenas o contato visual para fins comunicativos<sup>13</sup>. Também já começam a desenvolver irregularidades respiratórias, incluindo apneia e hiperventilação que por consequência disso, há um aumento da frequência respiratória e diminuição do tempo expiratório, que está associada a episódios frequentes de prender a respiração, apneia obstrutiva ou valsalva respirando contra vias aéreas fechadas durante a vigília<sup>9,10,14</sup>. Além dessas alterações, algumas meninas com SR desenvolvem aerofagia, que favorece a distensão abdominal<sup>15</sup>.

**Estágio III ou pseudoestacionária:** ocorre entre os três e 10 anos, nessa fase pode haver uma melhora no comportamento e habilidades sociais e comunicativas. Em relação à mobilidade, meninas com SR que permanecem ambulantes neste estágio, têm um andar característico, os passos são curtos e as mãos permanecem apertadas ao longo da linha média, sem dissociação de cintura pélvica e dos membros superiores e as pernas se mantêm em extensão e há um alarmento da base de apoio. A falta de coordenação e de equilíbrio da marcha é uma característica apráxica, o que por muitas vezes faz com que os indivíduos com SR neste estágio prefiram andar na ponta dos pés<sup>16</sup>. As alterações motoras são mais evidentes, quando há a presença de espasticidade, escoliose, bruxismo e distúrbios comportamentais como risos, gritos e choros excessivos, inclusive durante a noite<sup>13,17</sup>. Também são características da SR, em estágio III, as mulheres com SR têm ataques de gritos violentos, ataques esse que podem durar muitas horas. Tais como gritos de horror são frequentemente suspeitados por parte dos pais e médicos como expressão a presença de dores intensas no corpo<sup>18</sup>.

**Estágio IV ou estágio de deterioração motora tardia:** se inicia por volta dos 10 anos de idade e é acompanhado por uma lenta progressão dos atrasos motores que já são bastante visíveis, nesse estágio há uma deficiência física severa, a mobilidade é reduzida, e há uma diminuição dos movimentos manuais estereotipados<sup>13,17</sup>. Algumas mulheres com SR ainda mantêm a deambulação, porém terão prejuízos decrescentes, sendo necessários o uso da cadeira de rodas. Observe-se, nesse período, a superposição de sinais e sintomas decorrentes de lesão do neurônio motor periférico aos prejuízos já presentes. Presença de coreoatetose é comum nesse estágio, o aumento da rigidez comportamental e tolerância à dor também aumentou<sup>19</sup>. Ocorre desnutrição e disfunção gastrointestinal que também são grandes questões clínicas na SR. Pesquisas feitas com pais de meninas com SR relatam que as meninas possuem bom apetite, porém o que se sabe é que pacientes com SR têm pouco ganho de peso, devido há

uma diminuição da mineralização óssea, diminuição da capacidade motora oral, dificuldades na deglutição, adquirem refluxo gastroesofágico e constipação<sup>15</sup>. Possuem mais facilidade em beber líquidos espessos do que comer alimentos sólidos, porque devido às alterações da deglutição, os movimentos involuntários da língua, a hipersalivação, a hiperventilação e a mastigação ineficaz podem interferir na alimentação<sup>20</sup>.

A incontinência urinária (IU) e incontinência fecal (IF) são reações primárias da SR e ocorre com muita frequência de dias e noites, independentemente da idade e do nível de funcionamento adaptativo da mulher. Sintomas do trato urinário inferior e infecções do trato urinário (ITU) também são problemas comuns na SR, não há diferença na incontinência entre SR e pessoas somente com a IU, exceto para fezes sólidas que era mais comum na SR do que em paciente com IU. Para tanto a incontinência não fez parte do fenótipo comportamental da SR, mas existe um risco maior de fezes sólidas em mulheres com SR do que em quem tem apenas a patologia<sup>21</sup>.

Pesquisas realizadas sobre a longevidade concluem que apesar do enorme número de sintomas debilitantes na SR, algumas mulheres sobrevivem até pelo menos seis décadas de vida<sup>22</sup>. Por outro lado, de todas as mortes a maioria é caracterizada como súbita e inesperada<sup>23</sup>.

### *Os benefícios da fisioterapia*

A Síndrome de Rett é considerada como desenvolvimento neurológico com pouca esperança de recuperação. Devido ao distúrbio neurológico causado pela perda de função da proteína de metil-CpG a função reduzida deste regulador tem um efeito devastador sobre o sistema nervoso central (SNC)<sup>24</sup>.

De acordo com o *Internacional Rett Syndrome Association* a fisioterapia é indispensável para o tratamento de pacientes com SR. E devem ser seguidos de acordo com o estágio em que se encontram e com base na experiência clínica<sup>25</sup>. Há uma dificuldade de um diagnóstico precoce para a SR por ser uma doença progressiva e de rápida passagem pelos estágios I e II, sendo difícil um diagnóstico nos estágios iniciais da doença<sup>9,26</sup>.

A partir dos estágios III e IV já é possível criar um plano de tratamento de acordo com todas as alterações apresentadas. A reabilitação e exercícios adequados podem proporcionar ao paciente melhora e manutenção das funções cognitivas e motoras, fator que reflete significativamente em uma melhora na qualidade de vida. Embora a reabilitação não cure a síndrome, ao menos evita a redução das dificuldades por ela vividas, ajustando a menina no máximo possível ao convívio social<sup>9</sup>.

Mulheres com SR apresentam uma gama de alterações neurológicas e ortopédicas, dentre elas, limitações funcionais, hipotonia, apraxia, ataxia, perda de movimentos de transição, espasticidade, escoliose, perda ou alteração da marcha, perda da função voluntária da mão, deformidades nos pés, e desorientação espacial e baixa capacidade cardiovascular<sup>26,27</sup>.

A fisioterapia atua a fim de melhorar a capacidade funcional dessas mulheres. Sob supervisão de um fisioterapeuta qualificado, podem ser utilizadas estratégias para alcançar objetivos como: normalizar o tônus muscular espástico; alongar a musculatura encurtada; fortalecer a musculatura debilitada; prevenir deformidades; retardar a progressão da escoliose; estimular funcionalidade das mãos; reeducar ou estimular a marcha; estimular a direcionar as fases do desenvolvimento normal<sup>28</sup>.

Cuidados ao longo da vida para as meninas com SR devem incluir treinos em pé, descarga de peso, e atividade recreativa, uma vez que a maioria das pessoas com SR sobrevivem até a idade adulta. Deve-se focar na promoção da melhora da capacidade funcional, como caminhar, ajoelhar, subir e descer escadas, e melhorar a capacidade e velocidade da marcha. As mesmas serão capazes de explorar os espaços e dependendo da melhora da habilidade motora, com ou sem nenhuma assistência. Haverá também um incentivo para mudar de postura ativamente, para que essas meninas realizem a mudança da posição deitada para sentada, ou até mesmo no auxílio para as transferências, considerando-se como colocar ou tirar da cadeira de rodas<sup>15,28,29</sup>.

A fisioterapia pode ser combinada com a terapia ocupacional que estimula as funções sensoriais e motoras, a fonoaudiologia com a terapia da fala, associando a musicoterapia<sup>14</sup>, hidroterapia<sup>30</sup> e a equoterapia (equitação)<sup>10</sup>. Cada uma das disciplinas envolvidas no programa terapêutico utiliza uma combinação de diferentes técnicas destinadas a melhorar e manter ou até mesmo aperfeiçoar as funções da menina com SR.

A ausência da comunicação verbal é vista como a causa principal que dificulta qualquer tipo de interação social com essas mulheres. Para tanto, a Musicoterapia é utilizada como um meio de estimulação e tratamento devido ao grande interesse e prazer que essas meninas sentem ao realizar as atividades que envolvem áreas musicais, questões de sons e ritmos variados facilitando o entendimento e a interação social através da música.

Na Hidroterapia, o método Halliwick é o mais usado para aplicação em meninas com SR em piscina aquecida. A técnica associada a exercícios físicos aquáticos inibe os movimentos estereotipados, facilitando o uso funcional da mão, as habilidades manuais, o treino de marcha e equilíbrio, o comportamento hiperativo, comunicação e interação social<sup>30</sup>.

Dentro da equoterapia trabalha-se a hipoterapia que é uma técnica auxiliadora no tratamento da espasticidade. É realizada montando a cavalo, a tem como benefício a melhora do tônus muscular, o ganho de amplitude de movimento, benefícios sociais e psicológicos na qual trabalha a estimulação da coordenação motora por meio dos exercícios<sup>32</sup>.

A maioria das meninas com SR têm escoliose ou cifose, e algumas necessitam de intervenção cirúrgica com o objetivo de minimizar problemas respiratórios. Com a intervenção fisioterapêutica nessa fase, as meninas com SR tem uma grande melhora em suas condi-

ções físicas e motoras e os cuidadores passam a ter uma maior facilidade nas atividades de vestir, alimentar e higienização das mesmas.

## Discussão

Segundo Neul *et al.* (2010), as meninas afetadas sofrem regressão neurológica pós-natal em seu desenvolvimento entre os seis e dezoito meses de vida na qual a criança apresenta seu sistema cognitivo e motor normal. A partir do primeiro ano de vida a criança passa a apresentar um atraso mental severo. Durante o processo de regressão o perímetro craniano evolui para microcefalia<sup>9</sup>. Pizzamiglio *et al.* (2008), completam a informação afirmando que além da evolução para a microcefalia, há perda da destreza manual, como os movimentos estereotipados das mãos, déficit de crescimento e ataxia. Devido à hipotonia e alteração da marcha que são predominantes, a criança apresenta hiperventilação ou períodos de apneia, bem como distúrbios do sono com despertares noturnos, doenças gastrointestinais, convulsões epileptiformes, escoliose, distonia e bruxismo em vigília<sup>34</sup>.

A SR compromete as funções motoras tornando as crianças profundamente dependentes nas atividades de vida diárias (AVD's), pois devido aos desajustes motores, em determinado momento a criança necessitará do uso de cadeiras de rodas<sup>35</sup>. Outra característica marcante na SR é um tipo de inspiração anormal com alternâncias que produz uma corrente de ar agressiva dando uma característica de voz sussurrada. Essa alternância é um contribuinte potencial para a identificação dos primeiros desvios em crianças<sup>31</sup>. Splendore *et al.* (2012), enfatizam sobre a necessidade da comunicação idiossincrática (por exemplo, gestos estereotipados, com expressões visuais ou com o corpo), pois a criança é capaz de comprometer e associar o movimento com intenção de comunicação<sup>36</sup>.

De acordo com Kaufmann *et al.*, (2012), muitas crianças com SR acabam sendo isoladas do convívio social durante o período de regressão. Embora as atitudes demonstrem um mau comportamento, não é nada mais do que o resultado do seu atraso mental. Irritam-se facilmente e choram por longos períodos de tempo, se as coisas mudarem em torno delas, as mesmas evitam o contato visual com outras pessoas. Essa ação fica restrita por gestos, uma resposta atrasada ou ausente aos estímulos interativos, dificultando a reciprocidade social. Essas características clínicas na SR são referências a uma doença incurável e incapacitante, o que leva a desafios específicos para os profissionais que trabalham na reabilitação<sup>37</sup>.

## Conclusão

A SR é uma doença severa que trás desafios específicos para o fisioterapeuta, visto que a SR prejudica severamente a função neurológica e gradualmente ocorre a regressão das habilidades cognitivas, sociais e motoras. Essas alterações impactam negativamente o nível de independência funcional de meninas com a SR. Embora possuem estágios específicos da desordem, é a

partir do estágio III que a menina com SR têm melhora das habilidades funcionais quando comparado com o estágio IV, as áreas de autocuidado, mobilidade e função social dessas meninas são bastante afetadas, o que mostra uma grande dependência funcional e necessidade de ajuda nas atividades básicas da vida diária. Cabe ao fisioterapeuta otimizar os estímulos e melhorar a capacidade funcional, devolvendo ou ampliando a margem de aceitação, realizando um correto planejamento de suas atividades com o intuito de melhorar a sua condição física, mental e social, favorecendo um adequado suporte para esses indivíduos.

## Referências

1. Gadalla KK, Bailey ME, Cobb SR. MeCP2 and Rett Syndrome: reversibility and potential avenues for therapy. *Biochem J.* 2011; 439(1):1-14.
2. Auerbach BD, Osterweil EK, Bear MF. Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature.* 2011;480(7375):63-8.
3. Monteggia LM, Kavalali ET. Rett Syndrome and the impact of MeCP2 associated transcriptional mechanisms on neurotransmission. *Biol Psychiatry.* 2010;65(3):204-10.
4. Kumar S, Alexander M, Gnanamuthu C. Case Report: Recent experience with Rett Syndrome at a tertiary care center. *Neurol India.* 2004;52(4):494-5.
5. Rosemberg GS, Arita F, Campos C, Coimbra AR, Ellovith S, Geres S. Síndrome de Rett: análise dos primeiros cinco casos diagnosticados no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997;45:143-58.
6. Young D, Bebbington A, Klerk N, Bower C, Nagarajan L, Leonard H. The relationship between MECP2 mutation type and health status and service use trajectories over time in a Rett Syndrome population. *Res Autism Spectr Disord.* 2011;5.
7. Organização Mundial da Saúde, CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e problemas relacionados à saúde. 10ª rev. São Paulo: Universidade de São Paulo;1997.
8. Lavas J, Slotte A, Jochym-Nygren M, Doorn J, Engerström IW. Communication and eating proficiency in 125 females with Rett Syndrome: The Swedish rett Center Survey. *Disabil Rehabil.* 2006;28(20):1267-79.
9. Neul JL, Kaufmann WE, Glase DD, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, *et al.* Rett Syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010;68(6):944-50.
10. Percy AK. Síndrome de Rett: Del reconocimiento al diagnóstico y la interacción terapéutica. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3(3):327-36.
11. Temudo T, Maciel P, Sequeiros J. Abnormal movements in Rett Syndrome are present before the regression period: a case study. *Mov Disord.* 2007;22(15):2284-7.
12. Segawa M, Nomura Y. Rett Syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(2):97-104.
13. Sigafos J, Kagohara D, Meer L van der, Green VA, O'Reilly MF, Lancioni GE, *et al.* Communication assessment for individuals with Rett Syndrome: a systematic review. *Res Autism Spectr Disord.* 2011;5(2):692-700.
14. Lozano MPF, Ferreras AP, Gomariz MJB, Bogdanovitch AP. Rasgos conductuales y cognitivos de los Síndrome Rett, Cri-du-chat, X-frágil y Williams. *Liberabit.* 2010;16(1):39-50.
15. Sidoli CT, Pudles E, Rocha LEM, Cunha LA. Artrodese de coluna: avaliação da satisfação dos cuidadores de pacientes com Síndrome de Rett. *Coluna/Columna.* 2010;9(4):430-4.

16. Larsson G, Engerström IW. Gross motor ability in Rett Syndrome – the power of expectation, motivation and planning. *Brain Dev.* 2001; Suppl. 1:S77-81.
17. Didden R, Korzilius H, Smeets E, Green VA, Lang R, Lancioni GE, *et al.* Communication in individuals with Rett Syndrome: an assessment of forms and functions. *J Dev Phys Disabil.* 2010; 22:105-18.
18. Hagberg B, Hanefeld F, Parcy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett Syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(5): 293-7.
19. Downs J, Bebbington A, Jacoby P, Williams AM, Ghosh S, Kaufmann WE, *et al.* Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett Syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(9):817-23.
20. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, Geerts S, Lane JB, Percy AK, *et al.* Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):292-8.
21. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1527-37.
22. Freilinger M, Bebbington A, Lanator I, Klerk ND, Dunckler D, Seidl R, *et al.* Survival with Rett Syndrome: comparing Rett's original sample with data from the Australian Rett Syndrome Database. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(10):962-5.
23. Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ, Doyle D, Kearney DL. Rett Syndrome: analysis of deaths in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1997;6(Suppl. 1):71-4.
24. Liyanage VR, Rastegar M. Rett Syndrome and MeCP2. *Neuromolecular Med.* 2014;16(2):231-64.
25. Urk PR van, Derg MP van, Royen BJ van, Smeets EE, Curfs LM. [Rett Syndrome]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;58(3): A6686.
26. Temudo T, Santos M, Ramos E, Dias K, Vieira JP, Moreira A, *et al.* Rett Syndrome with and without detected MECP2 mutations: an attempt to redefine phenotypes. *Brain Dev.* 2011;33(1):69-76.
27. Lotan M, Hanks S. Physical therapy intervention for individuals with Rett Syndrome. *Sci World J.* 2006;6(1):1314-38.
28. Lotan M, Isakov E, Merrick J. Improving functional skills and physical fitness in children with Rett Syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2004;48(Pt8):730-5.
29. Larsson G, Julu PO, Engerström IW, Sandlund M, Lindström B. Normal reactions to orthostatic stress in Rett Syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013;34(6):1897-905.
30. Bumin G, Uyanik M, Yilmaz I, Kayihan H, Topçu M. Hydrotherapy for Rett Syndrome. *J Rehabil Med.* 2003;35(1):44-5.
31. Marschik PB, Pini G, Bartl-Pokorny KD, Duckworth M, Gugatschka M, Vollmann R, *et al.* Early speech-language development in females with Rett Syndrome: focusing on the preserved speech variant. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(5):451-6.
32. Silva JP, Aguar OX. Equoterapia em crianças com necessidades especiais. *Rev Cientif Eletr Psicol.* 2008;VI(11).
33. Percy AK, Lee H-S, Neul JL, Lane JB, Skinner SA, Geerts SP, *et al.* Profiling scoliosis in Rett Syndrome. *Pediatr Res.* 2010; 67(4): 435-9.
34. Pizzamiglio MR, Nasti M, Piccardi L, Zotti A, Vitturini C, Spintoni G, *et al.* Sensory-motor rehabilitation in Rett Syndrome. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 2008;23(1):49-62.
35. Matson JL, Dempsey T, Wilkins J. Rett syndrome in adults with severe intellectual disability: exploration of behavioral characteristics. *Eur Psychiatry.* 2008;23(6):460-5.
36. Splendore A, Rocha K, Takahashi V, Zatz M, Passos-Bueno MR. Centro de estudos do genoma humano: seis anos de experiência no diagnóstico molecular da Síndrome de Rett. *Rev Neurociências.* 2012 jul;20(2):194-9.
37. Kaufmann WE, Tierney E, Rohde CA, Suarez-Pedraza MC, Clarke MA, Salorio CF, *et al.* Social impairments in Rett Syndrome: characteristics and relationship with clinical severity. *J Intellect Disabil Res.* 2012;56(3):233-47.

**Endereço para correspondência:**

Xisto Sena Passos  
Rua T-37, nº 3486 – apto. 101 – Setor Bueno  
Goiânia-GO, CEP 74230-022  
Brasil

E-mail: xisto.sena@gmail.com

Recebido em 19 de junho de 2015  
Aceito em 22 de novembro de 2015

