



A influência das intervenções terapêuticas no desenvolvimento cognitivo e motor de pacientes com síndrome de Rett

The influence of therapeutic interventions on the cognitive and motor development of patients with Rett syndrome

La influencia de las intervenciones terapéuticas en el desarrollo cognitivo y motor de pacientes con síndrome de Rett

Larissa Xavier Correia¹, Livia Helene da Costa Rabelo¹, Victor Siqueira Teixeira², Maria Fernanda Ernesto Silva Quaresma¹, Daniel Amaro Sousa¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a complexidade da Síndrome de Rett (SR), abrangendo sua fisiopatologia e terapêuticas disponíveis. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com busca nas bases de dados PubMed e SciELO utilizando os descritores "Síndrome de Rett", "intervenções terapêuticas", "neuropediatria", "desenvolvimento cognitivo", "desenvolvimento motor" e "qualidade de vida", combinados com os operadores booleanos "AND" e "OR". Utilizou-se como pergunta clínica: "Como a Síndrome de Rett e suas intervenções terapêuticas podem influenciar no neurodesenvolvimento e na qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa Síndrome?". Foram incluídos artigos em inglês, português e espanhol, de acesso aberto, publicados entre 2019 e 2024. **Resultados:** A amostra final incluiu 20 artigos, que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão e estavam de acordo com a temática da SR. A análise dos resultados indicou que diversos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos mostraram desfechos positivos na redução dos sintomas da SR. **Considerações finais:** A SR é um distúrbio raro e grave do neurodesenvolvimento causado por mutação no gene MECP2 do cromossomo X, afetando principalmente meninas. A terapêutica, portanto, é multidisciplinar e, devido à escassez de pesquisas científicas, não existe uma terapia específica.

Palavras-chave: Avaliação de resultado de intervenções terapêuticas, Deficiências do desenvolvimento, Síndrome de Rett, Qualidade de vida, Transtorno do neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Objective: To analyze the complexity of Rett Syndrome (RTT), encompassing its pathophysiology and available therapies. **Methods:** This is an integrative literature review, with searches in the PubMed and SciELO databases using the descriptors "Rett Syndrome", "therapeutic interventions", "neuropsychiatry", "cognitive development", "motor development" and "quality of life" combined with the Boolean operators "AND" and "OR". The clinical question used was: "How can Rett Syndrome and its therapeutic interventions influence neurodevelopment and the quality of life of patients affected by this syndrome?". Articles in English, Portuguese and Spanish, with open access, published between 2019 and 2024 were included. **Results:** The final sample consisted of 20 articles that met the inclusion and exclusion criteria and were relevant to the RS topic. Analysis of the results revealed that a range of pharmacological and non-pharmacological treatments

¹ Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília - DF.

² Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), Dourados - MS.

showed positive outcomes in reducing RTT symptoms. **Conclusions:** RTT is a severe and rare neurodevelopmental disorder caused by a mutation in the MECP2 gene on the X chromosome, primarily affecting girls. Therefore, therapy is multidisciplinary, and due to the scarcity of scientific research, there is no specific therapy.

Keywords: Evaluation of results of therapeutic interventions, Developmental disabilities, Rett syndrome, Quality of life, Neurodevelopmental disorders.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la complejidad del Síndrome de Rett (SR), incluyendo su fisiopatología y terapias disponibles. **Métodos:** Se realizó una revisión integrativa de la literatura en las bases de datos PubMed y SciELO utilizando los descriptores "Síndrome de Rett", "intervenciones terapéuticas", "neuropediatría", "desarrollo cognitivo", "desarrollo motor" y "calidad de vida", con los operadores booleanos "AND" y "OR". La pregunta clínica fue: "¿Cómo el síndrome de Rett y sus intervenciones terapéuticas afectan el neurodesarrollo y la calidad de vida de los pacientes?". Se incluyeron artículos en inglés, portugués y español, de acceso abierto, publicados entre 2019 y 2024. **Resultados:** La muestra final incluyó 20 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y eran pertinentes al SR. La evaluación reveló que varios tratamientos farmacológicos y no farmacológicos mostraron resultados positivos en la reducción de los síntomas del SR. **Conclusiones:** El SR es un trastorno raro y grave del neurodesarrollo, causado por una mutación en el gen MECP2 del cromosoma X, que afecta principalmente a niñas. La terapéutica es multidisciplinaria y, debido a la falta de investigaciones, no existe una terapia específica.

Palabras clave: Evaluación de resultados de intervenciones terapéuticas, Discapacidades del desarrollo, Síndrome de Rett, Calidad de vida, Trastornos del neurodesarrollo.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Rett (SR) é um distúrbio grave e raro do neurodesenvolvimento, identificada pela primeira vez em 1966 pelo neurologista pediátrico austríaco Dr. Andres Rett (MAHDI SS, et al., 2021), que observou um modelo incomum de desenvolvimento neurológico em algumas meninas após um período de crescimento supostamente típico na primeira infância. Tal condição é responsável por afetar o desenvolvimento cerebral e por causar atrasos severos e progressivos na formação física e mental (FONZO, M, et al., 2020).

O neurodesenvolvimento pode ser definido como uma correlação complexa e dinâmica entre genes, cérebro, processos cognitivos, emocionais e comportamentais ao longo do desenvolvimento humano (MAHDI SS, et al., 2021). Além disso, em relação aos distúrbios menos comuns na população, a SR exemplifica as complexidades enfrentadas por aqueles afetados por doenças raras, pois, apesar de grande parte destas estarem associadas a manifestações graves, não possuem tratamentos curativos disponíveis. Por conseguinte, os altos custos diagnósticos e terapêuticos, aliados à ausência de políticas públicas, limitam o acesso ao cuidado especializado, tornando-o um processo exaustivo e desigual, sobretudo para aqueles em situação de maior vulnerabilidade socioeconômica (GÜEITA-RODRIGUEZ J, et al., 2020).

A maioria dos casos da SR é reportado em meninas, com uma prevalência de 5 a 10 por 100.000 mulheres (SINGH J, et al., 2023). Essa maior frequência está relacionada a mutações espontâneas no gene da proteína de ligação ao metil-CpG 2 (MECP2), localizado no cromossomo X, sendo que as modificações não herdadas foram identificadas em cerca de 85 a 95% dos portadores da SR (PETRIT U, et al., 2023). Nesse sentido, o papel principal do gene MECP2 é a modulação dos processos transcricionais envolvidos na maturação dos neurônios e de suas funções (ZEID MA, et al., 2024), sendo uma das principais, a repressão da transcrição por mecanismo independentes da desacetilação de histona e metilação do DNA, com participação de três domínios principais: MBD, TRD e CTD. Tais domínios contribuem para a função da compactação da cromatina. Desse modo, sugere-se que o gene MECP2 atue como proteína de arquitetura alternativa para o material genético, com funcionalidade similar à histona. Com isso, a mutação desse gene ocasiona mudanças

globais na organização da cromatina em neurônios (WANG L, et al., 2020), podendo induzir ampla interrupção da atividade de muitos outros genes, inclusive com alterações epigenéticas, resultando em consequente atraso no neurodesenvolvimento (ZEID MA, et al., 2024).

Nessa perspectiva, uma das primeiras propostas terapêuticas para a SR foi desenvolvida a partir da glicina-prolina-glutamato (GPE), um tripeptídeo cerebral endógeno que apresentou resultados significativos na reversão de sintomas em modelos de camundongos com deficiência do MECP2. Entretanto, devido ao seu fraco perfil farmacocinético, um fármaco análogo foi desenvolvido, a trofinetida para ampliar as possíveis terapias (NEUL JL, et al., 2023). Outrossim, devido ao seu efeito neuroprotetor nos neurônios, este fármaco mostrou-se promissor por seu alto potencial terapêutico, somado à alta eficácia, à segurança e à ausência de efeitos adversos graves, além de suprir as necessidades de uma população sem muitos tratamentos disponíveis (ZEID MA, et al., 2024).

Além desses dois peptídeos, outras abordagens têm sido amplamente estudadas, entretanto ainda não existem terapias curativas. Ademais, devido a sua raridade, a SR ainda é relativamente pouco divulgada ou conhecida entre os profissionais de saúde. Nesse sentido, o presente artigo teve como intuito explorar a complexidade da SR, desde a sua fisiopatologia até as terapêuticas disponíveis.

MÉTODOS

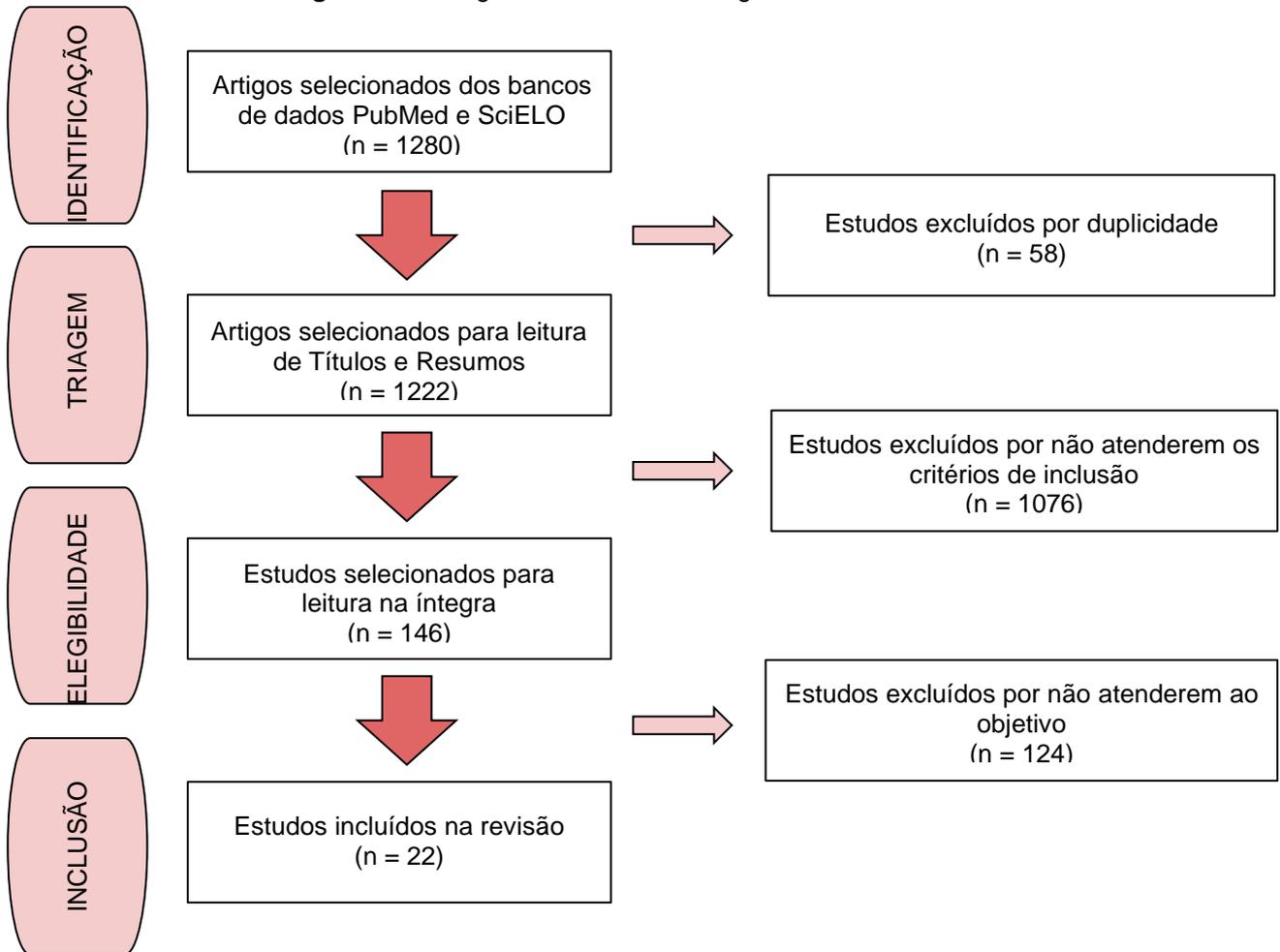
O presente estudo é uma revisão bibliográfica integrativa, cujo objetivo foi caracterizar a Síndrome de Rett e explorar as intervenções terapêuticas disponíveis. Assim, para maior entendimento da condição, a seguinte pergunta clínica foi realizada: "Como a Síndrome de Rett e suas intervenções terapêuticas podem influenciar no neurodesenvolvimento e na qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa síndrome?". Com isso, a busca de artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed e Brasil Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando-se os descritores da saúde: "Síndrome de Rett", "intervenções terapêuticas", "neuropediatria", "desenvolvimento cognitivo", "desenvolvimento motor", "qualidade de vida", além de seus respectivos termos em língua inglesa. De forma adicional, foram utilizados os operadores booleanos "AND" e "OR" para melhor combinação dos termos citados.

Assim, foram incluídos apenas trabalhos em inglês, português e espanhol, de acesso aberto e publicados entre os anos de 2019 e 2024. Foram excluídos artigos que não estavam disponíveis em texto completo ou que não abordavam diretamente os efeitos das intervenções terapêuticas.

RESULTADOS

Foram identificados 1.280 artigos na busca nas bases de dados PubMed e SciELO. Após a remoção de 58 estudos duplicados e a exclusão de 1.076 por não atenderem aos critérios de inclusão, restaram 146 artigos para leitura completa. Destes, 22 foram eleitos para embasar esta revisão de literatura, conforme apresentado no fluxograma da **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma da Revisão Integrativa da Literatura.



Fonte: Correia LX, et al., 2025.

O **Quadro 1** reúne de forma sintética os estudos que compõem a amostra final, contemplando o título dos artigos, a autoria e um resumo das principais conclusões. Tais conclusões refletem os achados mais relevantes de cada pesquisa, de modo a permitir uma compreensão geral dos resultados e das contribuições para o avanço do conhecimento sobre a Síndrome de Rett.

Quadro 1 - Artigos selecionados para a revisão integrativa.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	BUCHANAN C, et al. (2019)	Conclui-se que comportamentos internalizantes são comuns em um nível clinicamente significativo na Síndrome de Rett. Entender características clínicas associadas a perfis comportamentais pode orientar estratégias de tratamento.
2	FONZO M, et al. (2020).	Conclui-se, com base nos resultados obtidos, que a implementação regular de um programa de fisioterapia individualizado e multimodal é fundamental para pacientes com síndrome de Rett, visando à preservação da autonomia funcional e à melhoria da qualidade de vida.
3	GUEITA-RODRIGUEZ J, et al. (2020).	Evidenciaram-se os desafios de sustentabilidade na alocação de recursos para doenças raras, com destaque para três barreiras enfrentadas por pais de crianças com Síndrome de Rett: dificuldade no acesso a serviços de saúde essenciais, burocracia excessiva para obtenção de apoio social e restrições de tempo no cuidado cotidiano. Tais fatores impactam diretamente a organização familiar e revelam as desigualdades no acesso ao cuidado especializado.
4	GUTIÉRREZ JF, et al. (2020)	Evidenciaram-se que o tratamento a longo prazo, com duração média de um ano, com o medicamento mirtazapina (MTZ), retardou a progressão da doença e induziu melhorias significativas para sintomas motores, sensoriais e comportamentais em 80 pacientes adultas, com média de 23 anos de idade, portadoras de Síndrome de Rett. Portanto, o estudo forneceu evidências que o medicamento é bem tolerado e protege contra a progressão da doença, além de melhorar os sintomas da síndrome.
5	HUDU SA, et al. (2023)	Destaca a possibilidade na obtenção de moléculas inovadoras baseadas na trofinetida, formulações compatíveis com o paciente e medicamentos personalizados relacionados a mutações específicas do MECP2, bem como novas combinações de trofinetida com tratamentos existentes e medicamentos que atuam no sistema nervoso central (SNC).
6	HURLEY EN, et al. (2022).	Observou-se uma redução de 75% na frequência das crises de epilepsia em meninas com Síndrome de Rett, condição que afeta entre 50% a 90% das crianças com a doença. O tratamento com 10 mg/kg/dia de canabidivarina mostrou-se seguro, bem tolerado e livre de efeitos adversos graves, indicando um controle aprimorado das convulsões.
7	LOPES A, et al. (2024).	Conclui-se que a Síndrome de Rett segue uma progressão em múltiplos estágios, com predomínio de manifestações no sistema nervoso central e no cérebro. A grande maioria dos casos (95%) é atribuída a mutações no gene MECP2, responsável pela regulação da expressão gênica. Nos últimos dez anos, observou-se um avanço substancial na compreensão das vias mediadas pelo MECP2 e no entendimento de como as mutações desse gene contribuem para a patogênese da síndrome.
8	MAHDI SS, et al. (2021).	Demonstra-se a conscientização odontológica como essencial para melhorar o atendimento a pacientes com distúrbios neurodesenvolvimentais, uma vez que a Síndrome de Rett se caracteriza por manifestações orais como bruxismo, mordida aberta e reparação bucal, além de atrasos no desenvolvimento, regressão de habilidades, dificuldades motoras e deformidades esqueléticas.
9	MOHAMMED HE, et al. (2024).	Constatou-se que a trofinetida proporcionou melhoras estatísticas significativas em pacientes pediátricos e adultos com Rett. Os efeitos colaterais são limitados a vômitos e diarreia, decorrente da descontinuação do tratamento.
10	MOORE R, et al. (2024)	Evidencia-se que a Síndrome de Rett representa uma patologia de alta complexidade, devido a estagnação seguida de regressão do desenvolvimento das crianças a partir dos 6 meses de idade. Os pacientes apresentam comorbidades neurológicas que ocasionam em distúrbios locomotores, respiração irregular, além de distúrbios do sono, gastrointestinais, com constipação relatada em 80% dos casos e refluxo gastroesofágico em 39% das meninas. Além disso, problemas na alimentação (81%), incluindo disfagia (43%), engasgos (27%) e problemas nutricionais (47%) também são prevalentes, resultando em perda progressiva na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

N	Autores (Ano)	Principais achados
11	NEUL JL, et al. (2020).	Foram analisados os perfis de metabólitos no plasma de 34 indivíduos com SR e 37 irmãos não afetados, identificando 66 metabólitos significativamente alterados. Esses metabólitos se agruparam em vias de aminoácidos, manejo de nitrogênio e substâncias exógenas, apontando para estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações na microbiota intestinal. Tais anormalidades oferecem novas perspectivas sobre os mecanismos patológicos da SR e estabelecem uma base para o desenvolvimento de biomarcadores de gravidade da doença.
12	NEUL JL, et al. (2023).	Foi observada melhora significativa para trofinetida em comparação com placebo nos desfechos de eficácia co-primários, sugerindo que a trofinetida proporciona benefício no tratamento dos principais sintomas da Síndrome de Rett. Os eventos adversos comuns emergentes do tratamento incluíram diarreia (80,6% para trofinetida versus 19,1% para placebo), que foi principalmente de gravidade leve a moderada.
13	PERCY A., et al. (2024).	Estabelece-se que a trofinetida é uma solução oral indicada para o tratamento da Síndrome de Rett em pacientes a partir de 2 anos. Os efeitos adversos mais comuns incluem diarreia e vômito, sendo necessário ajustar a dose em casos graves. O medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.
14	PERON A, et al. (2022).	Analisou-se os registros médicos e dados moleculares de mulheres com síndrome de Rett, diagnosticadas com variantes patogênicas em MECP2, CDKL5 e FOXP1. Os resultados mostraram que 94% das pacientes com síndrome clássica apresentaram epilepsia, 20% sinais extrapiramidais, 40% problemas de sono e 36% distúrbios comportamentais. Também foram observados problemas gastrointestinais em 86% dos casos, escoliose em 70%, baixa densidade óssea em 90% e irregularidades respiratórias em 60%. O estudo destaca a importância de programas de transição e equipes multidisciplinares para o manejo clínico adequado desses pacientes.
15	PETRITI U, et al. (2023).	Concluíram que a prevalência da Síndrome de Rett é mais alta do que o previamente estimado, sendo quase todos os casos ocorrem em meninas, em associação com mutações espontâneas (não herdadas) envolvendo o gene da proteína de ligação metil-CpG 2 localizado no cromossomo X. Todas as estimativas foram compatíveis com uma faixa de prevalência de aproximadamente 5 a 10 casos por 100.000 mulheres com base em seus respectivos intervalos de confiança (ICs) de 95%.
16	SINGH A, et al. (2023).	Observou-se que a trofinetida foi originalmente desenvolvida como um medicamento para acidente vascular cerebral (AVC) e progrediu para ensaios clínicos de Fase II, onde exibiu perfis favoráveis de segurança e eficácia ao melhorar vários sintomas principais de SR. Recentemente, trofinetida recebeu a aprovação da FDA (Federal Drug Administration) dos EUA e a designação de medicamento órfão para o tratamento de SR, tornando-o primeiro medicamento aprovado para esse distúrbio genético raro. Demonstrou ser seguro, bem tolerado e sem interações medicamentosas conhecidas. Essas descobertas sugerem que o trofinetida é uma opção de tratamento promissora para indivíduos com SR.
17	SINGH J, et al. (2023).	Realizou-se uma revisão sistemática sobre terapias genéticas e edição de genes, analisando dados de ensaios clínicos em várias condições, como esclerose lateral amiotrófica e doenças genéticas. Destacam-se quatro temas principais: janela terapêutica, estratégias de administração, métodos terapêuticos e áreas futuras de interesse clínico. A análise conclui que a intervenção precoce é crucial, sugerindo que tratamentos genéticos podem ser mais eficazes antes do surgimento dos sintomas. O estudo também aponta desafios, como dosagem de MeCP2 e eficácia da transdução para indivíduos com síndrome de Rett.

N	Autores (Ano)	Principais achados
18	WANG L, et al. (2020).	Evidenciou-se que o gene MECP2 é um organizador de cromatina, regulando a expressão gênica. O estudo em questão, evidenciou que MECP2 induz compactação das matrizes nucleossômicas in vitro, além de aumentar a metilação do DNA, formando condensados de cromatina. Nesse sentido, mutações causadoras de SR comprometem a condensação do material genético, além de alterar a competição com histonas H1 para formar condensados in vivo. Com isso, a modificação desse gene em células neuronais resulta em disfunções e manifestações clássicas da Síndrome de Rett.
19	WONG CW, et al. (2024).	Constata-se que as alterações disbióticas encontradas no microbioma intestinal em pacientes portadores de Síndrome de Rett podem estar relacionadas com a patogênese complexa da doença. Assim, foi estudada a utilização de probiótico PS128 no manejo terapêutico da síndrome, com o intuito de avaliar a sua viabilidade, e observou-se melhora notável do nível de desenvolvimento cognitivo geral e redução significativa da distonia, em especial nos membros superiores e inferiores em indivíduos portadores de SR.
20	ZEID MA, et al. (2024).	Constatou-se que 186 pacientes receberam o medicamento de intervenção (trofinetida) e 138 receberam o placebo. Foi descoberto que o trofinetida reduziu a Escala de Impressão Clínica Global (CGI) e o Questionário de Comportamento da Síndrome de Rett (RSBQ) significativamente mais do que o placebo. Logo, a trofinetida oferece promessa como uma oportunidade terapêutica potencialmente eficaz e segura para uma população sem muitos tratamentos disponíveis, com melhorias vistas nas avaliações de CGI e RSBQ e nenhum efeito adverso grave relatado.
21	ZHANG, X. et al. (2022).	Observou-se que na amostra clínica, mais da metade dos indivíduos SR com mutações MECP2 tinham apneia obstrutiva do sono tanto no sono NREM quanto no REM, o que não estava relacionado às suas características clínicas, além de hipoxemia durante o sono noturno em SR. Portanto, os resultados sugerem que a respiração desordenada durante o sono está predominantemente presente em SR como uma característica clínica independente.
22	ZHANG XY e SPRUYT K. (2022).	Revisou-se sistematicamente os dados polissonográficos (PSG) de indivíduos com SR na macroestrutura do sono e nos índices respiratórios do sono e os comparou com os valores normativos da literatura. Os resultados da comparação com valores normativos da literatura sugeriram menor tempo total de sono (TST) e latência do início do sono (SOL), duas vezes mais tempo de vigília após o início do sono (WASO) com menor eficiência do sono (SEI) no SR, bem como aumento do estágio 3 de movimento ocular não rápido (estágio N3) e diminuição do sono de movimento ocular rápido. Para índices respiratórios do sono, a respiração grave do sono desordenada foi confirmada em quase todos os estratos do SR. O estudo demonstrou dados de PSG de indivíduos com SR, ilustrando tempo de sono total (TST) mais curto e estadiamento de sono aberrante no SR que pode variar com a idade ou a presença de epilepsia. Hipoxemia noturna grave com eventos apneicos também foi demonstrada.

Fonte: Correia LX, et al., 2025.

DISCUSSÃO

A fisiopatologia da Síndrome de Rett pode estar relacionada, em cerca de 95% dos casos, a mutações no MECP2. Embora o modo exato como essa alteração genética leva ao surgimento da condição ainda não seja totalmente compreendido, sabe-se que a proteína MECP2 exerce função de reguladora epigenética, ligando-se a regiões metiladas do DNA e influenciando a ativação ou repressão de outros segmentos do material genético. Por isso, sua atuação é importante para o desenvolvimento adequado do sistema nervoso, e a perda dessa função, causada por mutações, provoca desequilíbrios no metabolismo e na expressão de genes neuronais, resultando em disfunções sinápticas. Além disso, outra hipótese sugere que a deficiência dessa do gene afeta o metabolismo do colesterol, contribuindo para alterações no desenvolvimento neurológico (LOPES A, et al., 2024). O gene MECP2, localizado no cromossomo X e identificado como um fator importante para desencadear a SR, codifica uma proteína que pode reduzir a atividade de muitos outros genes, resultando em moléculas reguladoras epigenéticas defeituosas como consequência de mutações nesse gene, impactando no desenvolvimento de neurônios e de conexões axodendríticas (FONZO M, et al., 2020).

De forma adicional, sabe-se que a mudança na modulação da cromatina pode levar à interrupção da metilação de genes longos, que são importantes para a maturação e integridade das vias neuronais, principalmente no cérebro em desenvolvimento (SINGH J, et al., 2023). Dessa forma, embora cerca de 95% dos casos estudados de SR apresentem mutações no gene MECP2, recentemente foram identificados dois genes adicionais, associados com casos atípicos de SR. O gene quinase dependente de ciclina tipo 5 (CDKL5) e o gene forkhead box G1 (FOXP1) também se encontram relacionados com a patogênese da SR. Além disso, o espectro de mutações do tipo sem sentido (“*nonsense*”) e do tipo frameshift apresentam maior severidade na manifestação do fenótipo do que na faceta da SR evidenciada na mutação “*missense*”, a qual é representada pela mutação T158M. Constata-se, pois, que as diferentes mutações que ocorrem nos genes relacionados à SR resultam em diferentes manifestações fenotípicas da condição (LOPES A, et al., 2024).

Nesse sentido, em relação às manifestações clínicas, pode-se analisar que, nos primeiros 6 a 18 meses de vida, o desenvolvimento parece normal, mas é seguido por uma regressão das competências motoras e linguísticas. Por conseguinte, os pacientes entram em um período de estagnação do crescimento que leva à perda de habilidades adquiridas anteriormente, como a capacidade de comunicação. No último estágio da doença, geralmente após os 4 anos de idade, ocorre um grave comprometimento motor, incluindo fraqueza muscular inicial, contraturas articulares e espasticidade (FONZO M, et al., 2020). Além desses sintomas, a doença é marcada por regressão da progressão psicomotora e o surgimento de microcefalia adquirida, sendo que, em alguns casos, a desaceleração do crescimento da cabeça pode ser um dos primeiros sinais identificados (PETRIT U, et al., 2023).

Observa-se também a perda gradual de habilidades anteriormente adquiridas, como o uso propositivo das mãos e a linguagem falada, com frequentes estereotípias manuais e alterações da marcha (PERON A, et al., 2022). Tais manifestações geralmente coexistem com epilepsia, atraso no crescimento somático, padrões respiratórios irregulares, escoliose e alterações comportamentais, incluindo irritabilidade, agitação e crises de choro inconsolável (GÜEITA-RODRIGUEZ J, et al., 2020). Com a evolução do quadro clínico, o comprometimento motor tende a se agravar, podendo levar à perda da deambulação independente, além do surgimento de sinais extrapiramidais, como distonia e tremores (PERON A, et al., 2022). Adicionalmente, outras alterações, como o refluxo gastroesofágico, disfagia, engasgos frequentes, problemas nutricionais, crescimento deficiente e problemas gastrointestinais, com constipação, evidenciaram-se prevalentes em pessoas acometidas pela patologia (MOORE R, et al., 2024).

A microbiota intestinal pode também influenciar na evolução da SR, uma vez que eixo intestino-cérebro possui um papel essencial na função neurológica e no desenvolvimento cerebral, garantido por meio da comunicação bidirecional da microbiota e do eixo, a qual envolve sinais imunológicos, hormonais e neuronais. Nesse sentido, por meio da análise da microbiota intestinal em pacientes portadores de SR, foi constatado um estado pró-inflamatório, caracterizado pela alteração de ácidos graxos de cadeia curta e pela redução na

diversidade e abundância microbiana. Assim, tais alterações podem estar relacionadas à gravidade da condição e compor a patogênese da SR (WONG CW, et al., 2024). Outras manifestações clínicas durante esse período podem incluir a ocorrência de dificuldades de alimentação e deglutição, convulsões, irritabilidade e até anormalidades cardíacas (PETRIT U, et al., 2023). Além disso, os pacientes com SR podem apresentar parassonias, com diminuição do sono REM (movimento ocular rápido) e, por conseguinte, do tempo total de descanso (ZHANG X-Y e SPRUYT K, 2022).

Outrossim, distúrbios respiratórios também são considerados anormalidades clínicas em pacientes acometidos pela Síndrome de Rett. Mais especificamente, várias formas de respiração, incluindo respiração apnêustica, hiperventilação episódica, deglutição de ar, respiração forçada e períodos de retenção da respiração encerrados por manobras de Valsalva, foram descritas em pacientes com SR (ZHANG X, et al., 2022). Adicionalmente, a expectativa de vida para pessoas com o distúrbio depende da idade em que os sintomas começam a aparecer e de sua gravidade, a qual pode variar de um paciente para o outro (FONZO M, et al, 2020). Nesse sentido, tem-se uma taxa de sobrevivência de 77,8% aos 25 anos de idade, sendo que a pneumonia é a principal causa de morte em pacientes acometidos (LOPES A, et al., 2024). Assim, a maioria dos óbitos relacionados ocorre antes dos 25 anos; após essa idade, os adultos afetados apresentam uma taxa de mortalidade semelhante à da população em geral (PETRIT U, et al., 2023).

Nessa perspectiva, quanto à identificação da condição, sabe-se que a detecção das mutações do MECP2 contribui para estabelecer o diagnóstico da condição, que ainda é predominantemente clínico. Assim, os principais critérios utilizados estão associados às habilidades motoras e linguísticas previamente adquiridas, relacionados a um período inicial de regressão, seguido por estabilização ou recuperação (PETRIT U, et al., 2023). Dessarte, a SR é caracterizada por ocorrer em quatro estágios distintos: inicia com atrasos nos marcos de desenvolvimento após os 18 meses, seguido por regressão que inclui perda de habilidades de comunicação adquiridas e sinais de deficiência intelectual severa. Posteriormente, surgem dificuldades na locomoção e atraso neuromotor, resultando em uma fase de deterioração motora caracterizada pela perda de peso e pelo desenvolvimento de deformidades esqueléticas (MAHDI SS, et al., 2021).

O diagnóstico, portanto, baseia-se principalmente em critérios centrais que envolvem um período de regressão seguido por estabilização ou recuperação (BUCHANAN C, et al., 2019). Nesse sentido, a identificação de biomarcadores moleculares e neurofisiológicos é fundamental para a compreensão da fisiopatologia, do diagnóstico precoce e do desenvolvimento de tratamentos eficazes. Dessarte, foram observadas alterações em vias metabólicas, como o metabolismo mitocondrial e a via da metionina/cisteína, associadas a disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, surgindo como potenciais biomarcadores da doença (NEUL JL, et al., 2020). Tais descobertas podem ser interessantes para a validação de biomarcadores que possam refletir a gravidade clínica da SR, além de potencializar o desenvolvimento de terapias direcionadas. Quanto ao tratamento, a abordagem multidisciplinar é importante pelo fato de a condição se expressar com variedade de sintomas, de gravidade e de progressão, haja vista a expressão diferente em cada paciente com a Síndrome de Rett.

Ademais, apesar de muitos estudos promissores, não há uma terapia medicamentosa específica disponível para a condição. No entanto, vários dos tratamentos farmacológicos investigados têm mostrado benefícios modestos em relação a desfechos como velocidade da marcha, função respiratória, convulsões e certos parâmetros cognitivos e comportamentais (PETRITI U, et al., 2023). Dessa forma, o manejo deve ser realizado por meio de abordagens de suporte, focando principalmente nos sintomas, e de maneira interdisciplinar. A fisioterapia é parte essencial da reabilitação, porquanto seu objetivo é melhorar ou restaurar movimentos e funções físicas afetadas por alguma condição, mediante exercícios terapêuticos, assistência, educação e treinamento dos indivíduos. Assim, tal manejo tem sido recomendado para a Síndrome de Rett, uma vez que demonstrou melhora na qualidade de vida ao preservar a autonomia dos pacientes (FONZO M, et al., 2020).

Somado a isso, observou-se que a combinação entre fisioterapia, cirurgia e hidroterapia foi utilizada para gerenciar as disposições dos pés, de modo a prevenir a contratura muscular e a rigidez articular, além de

auxiliar no tratamento da escoliose nesses pacientes. Ademais, imediatamente após a hidroterapia, percebeu-se que os movimentos estereotipados diminuíram, as habilidades das mãos aumentaram, o equilíbrio da caminhada melhorou e o comportamento hiperativo e a ansiedade diminuíram. Outra intervenção terapêutica que tem sido utilizada é a musicoterapia em crianças, mostrando-se eficaz em sessões de trinta minutos. Os principais resultados incluem melhora no desenvolvimento mental e físico, na compreensão da linguagem e no uso intencional das mãos (FONZO M, et al., 2020). Intervenções terapêuticas direcionadas à modulação da microbiota intestinal têm surgido como uma abordagem relevante no manejo da SR, especialmente diante das evidências promissoras acerca do uso do probiótico PS128 como estratégia potencial. A modulação desse eixo, em conjunto com a comunicação bidirecional intestino-cérebro, tem sido associada a melhorias significativas no desempenho cognitivo global, bem como à atenuação da distonia em membros superiores e inferiores (WONG CW, 2024).

As terapias genéticas, ainda em fase de desenvolvimento, oferecem potencial para restaurar defeitos neurais e até oferecer melhora dos sintomas ao longo da vida. Não obstante, a edição genética é dificultada na SR devido à expressão mosaica do MECP2 nas células cerebrais, pois a inativação do cromossomo X acontece de forma aleatória, o que resulta em algumas células com MECP2 prejudicado e outras com MECP2 saudável. Percebe-se, então, que o mosaicismo pode ser o fator determinante na variedade de sinais e sintomas verificados no distúrbio, de maneira a dificultar o estabelecimento de um padrão. Assim, com a futura utilização da terapia gênica, a janela de tempo se estabeleceria como importante para o tratamento, pois quanto mais precocemente, maiores seriam as chances de interromper a progressão da doença e alcançar estabilização clínica. No entanto, a intervenção em estágios posteriores também seria benéfica no sentido de evitar a piora das complicações relacionadas (SINGH J, et al., 2023).

Além disso, a terapêutica medicamentosa também vem sendo desenvolvida para a Síndrome Rett. Nesse sentido, o fármaco mais promissor parece ser a trofinetida, derivada de um medicamento para o Acidente Vascular Cerebral (AVC) e, recentemente, aprovada pela instituição sanitária dos EUA - *Food and Drug Administration* (FDA) - como um medicamento também favorável para a SR (SINGH J, et al., 2023). Dentre os vários modos de ação do medicamento, destaca-se a estimulação da maturação e da função sináptica. De forma adicional, parece ser capaz de restabelecer a morfologia dos dendritos, a formação de proteínas sinápticas e de proteger os neurônios de danos causados pelo estresse oxidativo (MOHAMMED HE, et al., 2024).

É importante destacar que a aprovação da trofinetida marca um passo significativo no tratamento da SR, pois fornece aos pacientes e suas famílias alternativa muito necessária para aliviar a ampla gama de sintomas associados a essa condição. Espera-se que essa aprovação acelere o desenvolvimento de novos tratamentos e invenções para a SR e distúrbios relacionados, como a síndrome do X frágil, transtorno do espectro autista, lesão cerebral e derrame (HUDU SA, et al., 2023). Ademais, descobertas indicam que o medicamento em questão teve um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores. Houve uma melhoria contínua nos sintomas da SR, como comunicação, engajamento e capacidade de se mover de forma independente ao longo do período de 32 meses de tratamento. A satisfação dos cuidadores com a eficácia do tratamento foi alta, com 96,0% dos cuidadores satisfeitos ou muito satisfeitos, visto que houve melhorias do quadro clínico dos pacientes como a obtenção de novos sons, em 23,1% dos participantes e novas palavras em 19,2% (PERCY AK, et al., 2024).

Outro fármaco, a canabidivarina (CBDV), um fitocanabinóide não alucinógeno, vem sendo investigada para o tratamento de epilepsias em meninas com a SR. A utilização deste resultou em reduções na frequência média mensal das crises em 75%, correspondendo a uma diminuição global de 32 para 7,2 crises por mês. Ademais, o medicamento não apresentou nenhum evento adverso grave e a dose utilizada mostrou-se segura e bem tolerada, além de sugerir melhor controle das convulsões em pacientes pediátricos com a Síndrome de Rett (HURLEY EN, et al., 2021). Outrossim, a mirtazapina (MTZ), um antidepressivo noradrenérgico e serotoninérgico específico, também tem sido estudado para utilização terapêutica na SR. Nesse sentido, o estudo avaliado em humanos, utilizou a Escala de Gravidade Clínica de Rett e a Escala do Comportamento

Motor, para avaliar a eficácia do medicamento. Nesse ínterim, foi evidenciado retardo significativo na progressão da doença, além de indução na melhora de parâmetros comportamentais e sociais, orofaciais, respiratórios, sensoriais e motores/físicos em pacientes portadores da mutação do MECP2. Evidencia-se, pois, que a mirtazapina (MTZ) é bem tolerada e proporciona resultados promissores a longo prazo em relação à patogênese da doença, tornando-se terapêutica potencial à Síndrome de Rett (GUTIÉRREZ JF, et al., 2020).

Entre as limitações para o desenvolvimento de novas terapias estão a escassez na literatura sobre a potencial alteração do MECP2 por engenharia genética e a falta de dados de ressonância magnética multimodal, impedindo o desenvolvimento de biomarcadores e, por conseguinte, limitando que inferências clinicamente significativas sejam extraídas (SINGH J, et al., 2023). Além disso, a fisioterapia e a hidroterapia, apesar de serem alguns dos meios de melhora mais efetivos, não são acessíveis a todos os públicos, devido principalmente à falta de acessibilidade, por parte da população, cujos órgãos públicos locais são os principais responsáveis por esse fornecimento (SINGH A, et al., 2023). Outra restrição observada é a farmacológica, pois a baixa prevalência da doença dificulta a realização de grandes ensaios clínicos para essa indicação (PETRITI U, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Rett ainda é um desafio importante em neuropediatria, tendo em vista seu impacto no desenvolvimento cognitivo e motor dos pacientes. Embora haja um entendimento detalhado de sua fisiopatologia, o diagnóstico permanece majoritariamente clínico e o manejo da sintomatologia necessita de uma abordagem multidisciplinar abrangente, tendo em vista não existir uma cura ou tratamento categórico para tal condição. Nota-se, pois, uma série de terapias disponíveis para reduzir ou prevenir limitações em pessoas com o distúrbio e para melhorar sua qualidade de vida. Tais terapias variam de abordagens fisioterápicas tradicionais, como mobilização e hidroterapia, a métodos inovadores, como intervenções genéticas e musicoterapia, além das abordagens medicamentosas, por meio do uso de fármacos como a trofinetida e a canabidivarina. Sendo assim, tem-se que as intervenções terapêuticas multifacetada, precoce e individualizada são de suma importância para alcançar bons resultados no que diz respeito ao desenvolvimento cognitivo e motor de pacientes com SR. Dessa forma, as pesquisas no campo de terapias genéticas para a SR fazem-se extremamente necessárias, de modo a oferecer novas esperanças aos pacientes portadores da Síndrome de Rett, apesar dos desafios encontrados nesse caminho. Portanto, os contínuos avanços no campo da neuropediatria e da genética para comprovação de terapias eficazes e seguras, bem como potenciais curas à doença, fazem-se essenciais para desenvolver tratamentos específicos, além de proporcionar qualidade de vida aos pacientes e seus familiares.

REFERÊNCIAS

1. BUCHANAN CB, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: Data from the natural history study. *Brain and Development*, 2019; 41(2): 123-134.
2. FONZO M, et al. Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: a systematic review, *Brain Sciences*, 2020; 10(7): 410.
3. GÜEITA-RODRIGUEZ J, et al. Challenges affecting access to health and social care resources and time management among parents of children with Rett syndrome: a qualitative case study. *Int J Environ Res Public Health*, 2020; 17(12): 4466.
4. GUTIÉRREZ JF, et al. Protective role of mirtazapine in adult female Mecp2^{+/-} mice and patients with Rett syndrome. *J Neurodev Disord*; 2020; 12(1): 26.
5. HUDU SA et al. Trofinetide for Rett Syndrome: Highlights on the Development and Related Inventions of the First USFDA-Approved Treatment for Rare Pediatric Unmet Medical Need. *Journal of Clinical Medicine*, 2023; 12(15): 5114.
6. HURLEY EN, et al. Efficacy and safety of cannabidivarin treatment of epilepsy in girls with Rett syndrome: A phase 1 clinical trial. *Epilepsia*, 2022; 63(7): 1736-1747.

7. LOPES A, et al. Rett Syndrome and the Role of MECP2: signaling to clinical trials, *Brain Sciences*, 2024; 14(2): 120.
8. MAHDI SS, et al. Oral Manifestations of Rett Syndrome - A Systematic Review, *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 2021; 18(3): 1162.
9. MOHAMMED HE, et al. Is trofinetide a future treatment for Rett syndrome? A comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial, *BMC medicine*, 2024; 22 (1): 299.
10. MOORE R, et al. Managing Gastrointestinal Symptoms Resulting from Treatment with Trofinetide for Rett Syndrome: Caregiver and Nurse Perspectives. *Advances in Therapy*, 2024; 41(4):1305-1317.
11. NEUL JL, et al. Metabolic Signatures Differentiate Rett Syndrome From Unaffected Siblings. *Frontiers in integrative neuroscience*, 2020; 14:7.
12. NEUL JL, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study, *Nature Medicine*, 2023; 29(6): 1468-1475.
13. PERCY AK, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: Long-term safety and efficacy results of the 32-month, open-label LILAC-2 study. *Med*, 2024; 5(10): 1275-1281.
14. PERON A, et al. Phenotypes in adult patients with Rett syndrome: results of a 13-year experience and insights into healthcare transition. *J Med Genet*, 2022; 59(1): 39-45.
15. PETRITI U, et al. Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis, *Systematic Reviews*, 2023; 12 (1): 16.
16. SINGH A, et al. A brief review of safety and efficacy, *Intractable & Rare Diseases Research*, 2023; 12(4): 262-266.
17. SINGH J, et al. Evidence Synthesis of Gene Therapy and Gene Editing from Different Disorders - Implications for Individuals with Rett Syndrome: a systematic review, *International Journal Of Molecular Sciences*, 2023; 24 (10): 9023.
18. WANG L, et al. Rett syndrome-causing mutations compromise MeCP2-mediated liquid-liquid phase separation of chromatin. *Cell Research*, 2020; 30(5): 393-407.
19. WONG LC, et al. Investigating the impact of probiotic on neurological outcomes in Rett syndrome: A randomized, double-blind and placebo-controlled pilot study, *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 2024; 28(9): 2267-2281.
20. ZEID MA, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of trofinetide in patients with rett syndrome, *Neurological Sciences*, 2024.
21. ZHANG, X. et al. Sleep Respiratory Disturbances in Girls with Rett Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022; 19(20): 13082.
22. ZHANG XY, SPRUYT K. A meta-review of standard polysomnography parameters in Rett Syndrome. *Frontiers in Neurology*, 2022; 13.