

Caracterização das habilidades funcionais na síndrome de Rett

Characterization of functional abilities in Rett syndrome

Carlos Bandeira de Mello Monteiro¹, Zodja Graciani², Camila Torriani³, Fernando Kok⁴

Estudo desenvolvido no Hospital das Clínicas da FM/USP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

- ¹ Prof. Dr. do Depto. de Fisioterapia das FMU – Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, SP
- ² Profa do Depto. de Fisioterapia da Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP
- ³ Profa. Ms. do Depto. de Fisioterapia das FMU
- ⁴ Prof. titular Livre Docente do Depto. de Neurologia da FM/USP

ENDEREÇO PARA
CORRESPONDÊNCIA

Carlos B. M. Monteiro
R. Laiana 166 Boaçava
05470-000 São Paulo SP
e-mail: carlosfisi@uol.com.br

APRESENTAÇÃO
jul. 2009
ACEITO PARA PUBLICAÇÃO
out. 2009

RESUMO: O objetivo deste estudo foi identificar as áreas de maior comprometimento nas habilidades funcionais na síndrome de Rett (SR). Foram avaliadas 64 pacientes que preenchem os critérios para a forma clássica da doença, com idade entre 2 e 26 anos. Foi aplicado o Inventário de avaliação pediátrica de incapacidade (PEDI) que contém 197 itens nas áreas de autocuidado, mobilidade e função social. Dentre as 73 atividades da área de autocuidado, 52 (71,2%) não foram realizadas por qualquer paciente; na mobilidade, dentre as 59 atividades propostas, 8 (13,5%); e na área de função social, dentre as 65 atividades, 50 (76,9%) não foram realizadas por paciente alguma. O desempenho médio ajustado em escala de 0 a 100 para a área de autocuidado foi de 8,9/100, variando de 0 a 19; na área de mobilidade, foi de 30,2/100, variando de 1 a 44; e na de função social, 5,2/100, com variação de 0 a 14. Foi possível verificar fortes correlações entre a área de autocuidado e as de mobilidade e função social; no entanto, entre as áreas de mobilidade e função social não foi detectada correlação significativa. Infelizmente, devido à gravidade da síndrome, o menor comprometimento da mobilidade, comparado ao das áreas de autocuidado e função social, não traz vantagens adaptativas ou maior independência às pacientes com SR.

DESCRIPTORES: Autocuidado; Limitação da mobilidade; Relações interpessoais; Síndrome de Rett

ABSTRACT: The purpose of this study was to determine the areas of greater impairment in functional abilities of patients with Rett syndrome. Sixty-four patients aged 2 to 26 years old, who filled out criteria for the classic form of the disease, were assessed by the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) of which 197 items are grouped in the areas of self-care, mobility, and social function. From the 73 activities in self-care area, 52 (71.2%) were not accomplished by any patient; in mobility area, among the 59 proposed activities, 8 (13.5%); and in social function area, from 65 activities, 50 (76.9%) could not be accomplished. Adjusted mean results in a 0-to-100 scale were: self-care, 8.9/100, varying from 0 to 19; mobility, 30.2/100, varying from 1 to 44; and social function, 5.2/100, varying from 0 to 14. Strong correlations were found between self-care area and mobility and social function areas, but no significant correlation between the latter. Unfortunately, due to the serious impairment of the disease, the fact that mobility is affected to a lesser degree, as compared to self-care and social function, does not bring Rett syndrome patients any adaptive advantage nor greater independence.

KEY WORDS: Interpersonal relations; Mobility limitation; Rett syndrome; Self care

INTRODUÇÃO

A síndrome de Rett (SR) é uma condição crônica e incapacitante, de características fenotípicas bastante peculiares, com um impacto severo no sistema nervoso central¹. Foi descrita inicialmente em 1966 pelo médico austríaco Andreas Rett, ao relatar meninas que apresentavam comportamento autístico, demência, apraxia, estereotípias manuais e perda da expressão facial². Estima-se que a prevalência seja de aproximadamente 0,88 em cada 10 mil meninas³.

O encontro de mutação no gene MeCP2^{1,4}, observado em 90% das meninas com formas típicas da doença, foi uma descoberta importante para os estudos genéticos, mas não é obrigatório para confirmar o diagnóstico^{5,6}. No entanto, em 1985 foram estabelecidos critérios de inclusão, de apoio e de exclusão para viabilizar o diagnóstico clínico, subsequentemente atualizados em 2002 e 2006^{6,7}.

A forma clássica da SR é observada em pelo menos 80% dos casos da doença e se desenvolve em quatro estágios clínicos⁶: estágio I, de estagnação precoce do desenvolvimento psicomotor, estágio II de involução precoce, estágio III, pseudo-estacionário, e estágio IV, de deterioração motora tardia. Afeta de forma quase exclusiva meninas⁸, que não demonstram anormalidades ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. No entanto, entre 6 e 18 meses de idade, desenvolvem diminuição de interesse pelo meio, irritabilidade e estagnação no desenvolvimento neuromotor^{9,10}. Inicia-se então a perda de habilidades funcionais, com sintomas de convulsões, características de autismo e disfunção autonômica¹¹, com prognóstico de severa alteração cognitiva¹².

O elemento clínico mais típico da SR surge meses depois e é caracterizado pela perda do uso funcional das mãos⁶, que passam a realizar repetidamente movimentos estereotipados, do tipo esfregar, torcer ou bater¹³. As meninas com SR mostram-se em geral incapazes de se comunicar verbalmente¹⁴, mas mantêm contato com o olhar¹⁵ e são profundamente dependentes nas atividades da vida diária^{16,17}.

Para profissionais da área de reabilitação, a SR é uma condição particularmente desafiadora, tendo em vista a gravidade do comprometimento motor e cognitivo, repercutindo no nível de independência funcional dessas pacientes. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi caracterizar e identificar as áreas de maior comprometimento nas habilidades funcionais de pacientes com SR.

METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC/FMUSP – Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e desenvolvido mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pela/responsável legal das pacientes.

Foram avaliadas 64 pacientes com SR que preenchiam os critérios para forma clássica ou típica da doença. A idade da população estudada variou de 2 a 26 anos e 9 meses, com média de 10 anos e desvio padrão^{6,1}.

O diagnóstico de SR foi estabelecido por neurologistas infantis com experiência na área e a classificação dos estágios foi feita no momento da avaliação. Das 64 avaliações realizadas, 43 (67%) foram feitas no Ambulatório do Serviço de Neurologia Infantil do HC/FMUSP e 21 (33%), na Associação Brasileira de Síndrome de Rett - São Paulo. Foi viável a análise mutacional do gene MeCP2 em 34 pacientes (53%): em 33 casos, no Instituto de Biociências da USP, e em uma paciente, no Children's Hospital, Washington, EUA. A metodologia da análise mutacional empregada variou de acordo com o momento em que foi realizada. Utilizou-se tanto seqüenciamento direto do gene como rastreamento inicial de mutações por cromatografia líquida desnaturante de alta eficiência, seguido por seqüenciamento dos fragmentos que mostraram tempo de retenção anormal. Não foi pesquisada a presença de grandes deleções no gene MeCP2.

Procedimentos

A avaliação das habilidades funcionais foi realizada utilizando-se a parte que mensura habilidades funcionais do In-

ventário de avaliação pediátrica de incapacidade PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Inventory), desenvolvido por Haley *et al.*¹⁸ e validado para a população brasileira por Mancini¹⁹. Esse instrumento tem como característica principal coletar informações a respeito da capacidade e desempenho em três áreas de atividades. A idade em que mais de 90% das crianças conseguem executar determinada atividade foi determinada e validada. Espera-se que mais de 90% das crianças saudáveis consigam realizar todas as atividades do PEDI após os 8 anos de idade.

Para a averiguação das habilidades funcionais, foram avaliadas 73 atividades de autocuidado, 59 de mobilidade e 65 de função social, perfazendo um total de 197 atividades nas quais a paciente foi considerada capaz (1) ou incapaz (0). Para a aplicação do PEDI, foi feito o treinamento mínimo recomendado pelos autores¹⁸ e o instrumento foi aplicado por um único examinador. Embora o PEDI possa ser aplicado sem a presença do paciente, nesse estudo empregou-se o método de entrevista simultânea à observação direta.

Análise dos dados

Os resultados das habilidades funcionais foram analisados pela transformação da pontuação original em valor ponderado de 0 a 100. Isso tornou possível realizar comparações entre as áreas de autocuidado, mobilidade e função social da habilidade funcional do PEDI e avaliar o desempenho nas diversas faixas etárias. Para a organização dos valores ponderados, caso a paciente não tivesse atingido a idade em que se espera que determinada habilidade funcional fosse dominada por pelo menos 90% das crianças saudáveis, esse item não era considerado. Dessa forma, o número de itens considerados válidos variou para crianças com menos de 8 anos.

Os índices e os escores brutos, que correspondem à soma das respostas de todos os itens avaliados, foram expressos em média, desvio-padrão, valor mínimo e máximo.

Para a análise estatística, foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences, v.11.0). Para a compa-

ração entre os escores obtidos nas áreas de mobilidade, autocuidado e função social foi utilizado o modelo de análise de variância (Anova) com medidas repetidas, seguido pelo método de comparações múltiplas de Bonferroni. Para verificar a existência ou não de correlação, foi utilizado o coeficiente de Pearson, que aponta o grau de associação entre as variáveis, considerando-se a correlação forte e significativa quando o coeficiente *r* é igual ou maior que 0,70. Para as comparações entre as habilidades funcionais, utilizou-se o teste *t* de Student, teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Em todas as análises, foi considerado o nível de significância $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

A caracterização da amostra quanto à classificação da SR é apresentada na Tabela 1. A maioria se concentra no estágio III.

Tabela 1 Distribuição da amostra quanto ao estágio da síndrome de Rett (SR, n=64)

Estágio da SR	N (%)
II	2 (3,1)
III	39 (60,9)
IV	23 (36,0)

A análise mutacional do gene MeCP2, realizada em 34 pacientes, detectou mutações que são consideradas patogênicas em 32 delas (94,1%). Essas 32 mutações compreendem 16 alterações que levam à parada na tradução da proteína, 14 que determinam uma substituição simples não-conservadora de aminoácidos e duas deleções grandes, de 44 e 111 nucleotídeos.

Quanto à avaliação pelo PEDI, das 73 atividades que compõem a área de autocuidado, 52 (71,2%) não foram realizadas por qualquer das pacientes que já tinha atingido a idade para fazê-lo. O pior desempenho nessa área foi zero e o melhor, 19, sendo que a média da pontuação foi de $6,67 \pm 3,88$. Esse valor corresponde a apenas 9,1% do desempenho possível. Quanto à mobilidade, das 59 atividades avaliadas, 8

Tabela 2 Escore obtido pela amostra nas três áreas do PEDI, com valores ponderados de 0 a 100 (n=64)

Área do PEDI	Média	dp	Pior des	Melhor des
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

PEDI = Inventário de avaliação pediátrica de incapacidade; dp = desvio padrão; des = desempenho

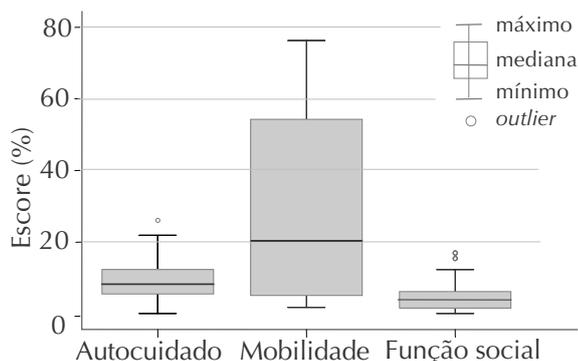


Gráfico 1 Distribuição dos escores obtidos pela amostra nas três áreas do PEDI – Inventário de avaliação pediátrica de incapacidade

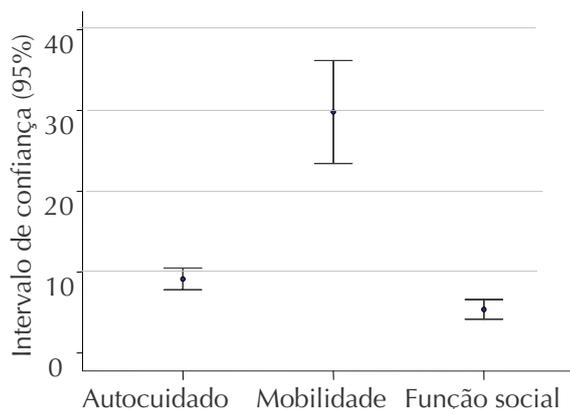


Gráfico 2 Intervalo de confiança dos escores nas três áreas do PEDI – Inventário de avaliação pediátrica de incapacidade

Tabela 3 Índice de correlação entre os escores obtidos nas três áreas do PEDI

Área do PEDI	Autocuidado	Mobilidade	Função social
Auto cuidado	1		
Mobilidade	0,73	1	
Função social	0,77	0,54	1

PEDI = Inventário de avaliação pediátrica de incapacidade

(13,5%) não foram realizadas por qualquer paciente que já tinha atingido a idade para fazê-lo. O valor médio do escore bruto da mobilidade foi $17,5 \pm 15,1$, variando de 1 a 44. Considerando esse escore médio em uma escala transfor-

mada de 0 a 100, esse valor corresponde a 30%. Em relação à função social, das 65 atividades avaliadas, 50 (76,9%) não foram realizadas por paciente alguma que já tinha atingido a idade para fazê-lo. O escore bruto médio da função social foi

3,4±3,2 com valor mínimo de zero e máximo de 14. Na escala de 0 a 100, essa média corresponde a apenas 5,2%.

No que se refere ao desempenho comparativo entre as áreas do PEDI, para viabilizar a comparação entre as habilidades funcionais, utilizaram-se os valores ponderados de 0 a 100 nas áreas de autocuidado, mobilidade e função social (Tabela 2).

Verificou-se que a função social foi a de pior desempenho, seguida pela de autocuidado e mobilidade. Nas duas primeiras, nenhuma criança teve desempenho superior a 26% do esperado para a idade, sendo que os piores desempenhos observados foram nos itens de alimentar-se com os dedos (75% das pacientes incapazes); utilizar uma única palavra (92,2% das pacientes incapazes) e utilizar algum gesto com propósito (90% das pacientes incapazes). Na área de mobilidade, o desempenho foi significativamente superior em relação às demais áreas ($p < 0,001$), sendo que os itens com maior dificuldade foram os de locomoção: 56,1% das pacientes foram incapazes de andar em ambiente externo sem auxílio. A mobilidade foi a área que apresentou maior variação inter-individual: o Gráfico 1 mostra a distribuição dos valores por meio de suas medianas, valores mínimos e máximos; e o Gráfico 2 mostra o intervalo de confiança dos escores nas três áreas.

Os coeficientes de correlação encontrados entre as três áreas do PEDI são apresentados na Tabela 3, onde se verifica a existência de fortes correlações lineares entre as áreas, com exceção da correlação entre função social e mobilidade

DISCUSSÃO

Não foram encontrados estudos de avaliação das habilidades funcionais em pacientes com SR, como objeto de investigação sistemática, utilizando instrumentos como o PEDI ou outros semelhantes. É possível, no entanto, efetuar comparação entre alguns itens que foram investigados nesta série de 64 pacientes com outros, de casos previamente relatados.

Neste estudo, 75% das pacientes avaliadas mostraram-se incapazes de alimentar-se com os dedos. De acordo com Larsson *et al.*²⁰, 57% das 125 pacientes avaliadas perderam a capacidade de se alimentar de forma autônoma. Na série de 143 pacientes de Mount *et al.*²¹, observou-se que 70,6% 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.*²² verificaram que a contenção das estereotipias manuais, o controle postural e a organização de estímulos externos podem ser opções para a funcionalidade na SR.

Acerca da capacidade de deambulação de pacientes com SR, os dados na literatura divergem. No presente estudo, 51,6% das pacientes mostraram-se incapazes de andar em ambiente externo sem auxílio. Esses achados assemelham-se aos de Segawa²³, que investigou 38 indivíduos com SR e detectou que 47% eram incapazes de deambular em ambientes externos sem auxílio. Colvin *et al.*²⁴, porém, detectaram que 68% das 147 pacientes de sua série nunca andaram. E Gratchev *et al.*²⁵ encontraram que 10 (26,3%) entre 38 pacientes por eles avaliadas eram incapazes de andar.

Quanto à área da função social, observou-se neste estudo que 92,2% não utilizavam uma única palavra com significado adequado e que 20,3% chegavam a empregar algum gesto com propósito. Velloso *et al.*²⁶ tentaram verificar conceitos de comunicação com a SR, por meio da avaliação de cor, forma, tamanho e posição de objetos, por rastreamento visual na tela do computador, mas não verificaram funcionalidade no grupo avaliado. De acordo com Segawa²³, 53% das 38 pacientes estudadas não falavam qualquer palavra; para Larsson *et al.*²⁰, 65% de 125 pacientes eram capazes, de alguma forma, expressar o que queriam; e, para Gratchev *et al.*²⁵, 34% de seus 38 pacientes eram capazes de pronunciar alguma palavra. No trabalho de Hetzroni e Rubin¹⁴, 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 SR²⁷.

A habilidade funcional que se mostrou mais preservada na SR foi a mobilidade. O desempenho nas áreas de função social e autocuidado manteve-se em valores muito baixos, mesmo em fases iniciais da doença. As funções sociais e de autocuidado já se encontram precoce e gravemente afetadas nos primeiros anos de vida, de tal forma que perdas adicionais não foram detectadas. O prejuízo do uso funcional das mãos, presente precocemente na SR^{9,22}, provavelmente, é o responsável pelo desempenho bastante baixo na área de autocuidado. A perda ou falta de aquisição da expressão da linguagem, por sua vez, responde pela baixa pontuação na área de função social^{22,28}.

Foi possível verificar a existência de forte correlação entre a área de autocuidado e as de mobilidade e função social, mas não entre as áreas de mobilidade e função social. As áreas de função social e autocuidado tiveram desempenho uniformemente baixo e, dessa forma, a correlação entre elas não surpreende. A mobilidade, por sua vez, mostrou correlacionar-se apenas com o autocuidado, e esse achado deve ser conseqüente da íntima relação entre redução da mobilidade e piora do autocuidado. No entanto, não se encontrou associação entre a função social e a mobilidade, possivelmente pela primeira ser precoce e permanentemente comprometida de forma muito grave e não se deteriorar de forma adicional com a perda da mobilidade.

CONCLUSÃO

Neste estudo, em que se utilizou o Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI) para avaliar as habilidades funcionais de pacientes com síndrome de Rett (SR), foi possível concluir que a habilidade funcional mais comprometida foi a função social, seguida pelo autocuidado, e o melhor desempenho foi na mobilidade. Verificou-se a existência de correlação entre as pontuações obtidas na área de autocuidado com as áreas de mobilidade e função social. Porém, não houve correlação entre mobilidade e função social na população estudada.

REFERÊNCIAS

- 1 Monteggia LM; Kavalali ET. Rett syndrome and the impact of MeCP2 associated transcriptional mechanisms on neurotransmission. *Biol Psychiatry*. 2009;65:204-10.
- 2 Rett A. The mystery of the Rett syndrome. *Brain Dev*. 1992;14:141-2.
- 3 Laurvick CL, de Klerk N, Bower C, Christodoulou J, Ravine D, Ellaway C. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J Pediatr*. 2006;148:347-52.
- 4 Smeets EEJ, Chenault M, Curfs LMG, Schrandt-Stumpel CTRM, Frijns JP. Rett syndrome and long-term disorder profile. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A:199-205.
- 5 Saunders CJ, Minassian BE, Chow EWC, Zhao W, Vincent JB. Novel exon 1 mutations in MeCP2 implicate isoform MeCP2_e1 in classical Rett syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2009;5:1019-23.
- 6 Matijevic T, Knezevic J, Slavica M, Pavelic J. Rett syndrome: from the gene to the disease. *Eur Neurol*. 2009;61:3-10.
- 7 Williamson SL, Christodoulou J. Rett syndrome: new clinical and molecular insights. *Eur J Hum Genet*. 2006;14: 896-903.
- 8 Hardwick SA, Reuter K, Williamson SL, Vasudevan V, Donald J, Slater K, et al.. Delineation of large deletions of the MeCP2 gene in Rett syndrome patients, including a familial case with a male proband. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:1218-29.
- 9 Moretti P, Zoghbi HY. MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2006; 16: 276-81.
- 10 Moser SJ, Weber P, Lütschig J. Rett syndrome: clinical and electrophysiologic aspects. *Pediatr Neurol*. 2007;36(2):95-100.
- 11 Zoghbi HY. Rett syndrome: what do we know for sure? *Nat Neurosci*. 2009;12(3):230-40.
- 12 Matson JL, Dempsey T, Wilkins J. Rett syndrome in adults with severe intellectual disability: exploration of behavioral characteristics. *Eur Psychiatry*. 2008;23:460-5.
- 13 Chahrouh M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*. 2007;56:422-37.
- 14 Hetzroni OE, Rubin C. Identifying patterns of communicative behaviors in girls with Rett syndrome. *Augment Altern Commun*. 2006; 22 (1), 48-61.
- 15 Baptista PM, Mercadante MT, Macedo EC, Schwartzman JS. Cognitive performance in Rett syndrome girls: a pilot study using eyetracking technology. *J Intellect Disabil Res*. 2006;50:662-6.
- 16 Kerr AM, Prescott RJ. Predictive value of the early clinical signs in Rett disorder. *Brain Dev*. 2005;27:S20-S24.
- 17 Elefant C, Wigram T. Learning ability in children with Rett syndrome. *Brain Dev*. 2005;27:S97-S101.
- 18 Haley SM, Coster WJ, Ludlow LH, Haltiwanger J, Andrellas P. *Pediatric evaluation of disability inventory (PEDI)*. Boston: Boston University; 1992.
- 19 Mancini MC. *Inventário de avaliação pediátrica de incapacidade (PEDI)*. Belo Horizonte: Ed. UFMG; 2005.
- 20 Larsson G, Lindstrom B, Witt-Engerstrom I. Rett syndrome from a family perspective: the Swedish Rett Center survey. *Brain Dev*. 2005;27(Suppl 1):S14-S9.
- 21 Mount RH, Charman T, Hastings RP, Reilly S, Cass H. The Rett syndrome behaviour questionnaire (RSBQ): refining the behavioural phenotype of Rett syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43:1099-100.
- 22 Fabio RA, Giannatiempo, Antonietti A, Budden S. The role of stereotypies in overselectivity process in Rett syndrome. *Res Dev Disabil*. 2009;30:136-45.
- 23 Segawa M. Early motor disturbance in Rett syndrome and its pathophysiological importance. *Brain Dev*. 2005;27(Suppl 1):S54-S8.
- 24 Colvin L, Leonard H, Klerk N, Davis M, Weaving L, Williamson S. Refining the phenotype of common mutations in Rett syndrome. *J Med Genet*. 2004;41:25-30.
- 25 Gratchev VV, Bashina VM, Klushnik TP, Ulas VU, Gorbachevskaya NL, Vorsanova SG. Clinical, neurophysiological and immunological correlations in classical Rett syndrome. *Brain Dev*. 2001;23:(Suppl):S108-12.
- 26 Velloso RL, Araújo CA, Schwartzman JS. Concepts of color, shape, size and position in ten children with Rett syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(1):50-4.
- 27 Renieri A, Mari F, Mencarelli MA, Scala E, Ariani F, Longo I, et al. Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant). *Brain Dev*. 2009;31:208-16.
- 28 Deidrick KM, Percy AK, Schanen C, Mamounas L, Maria BL. Rett syndrome: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies and future research directions. *J Child Neurol*. 2005;20:708-17.