

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VICTOR YAMAMOTO ZAMPIERI

**LEVANTAMENTO DAS ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS DO
TECIDO CONJUNTIVO NOS DIFERENTES QUADROS DE HIPERMOBILIDADE
ARTICULAR**

CURITIBA

2021

VICTOR YAMAMOTO ZAMPIERI

**LEVANTAMENTO DAS ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS DO
TECIDO CONJUNTIVO NOS DIFERENTES QUADROS DE HIPERMOBILIDADE
ARTICULAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do título do grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Djanira Aparecida da Luz Veronez

CURITIBA

2021

A minha orientadora pela orientação, sabedoria, dedicação e amizade.

Aos pais pelo apoio, carinho e união.

A Deus e Jesus Cristo por me abençoarem, me acompanharem e me guiarem durante esta jornada.

“Os homens mais espirituais, como os mais fortes, encontram sua felicidade onde outros encontrarão sua destruição: no labirinto, na dureza contra si e contra os outros, em experimentos. A alegria deles é autoconquista: o ascetismo se torna neles natureza, necessidade e instinto. Tarefas difíceis são um privilégio para eles; brincar com fardos que esmagam os outros, uma recreação.”

- Friedrich Nietzsche

RESUMO

Devido a inexistência de uma descrição etiológica e fisiopatológica nos quadros de hiper mobilidade articular, Síndrome de Hiper mobilidade Articular (SHA) e Síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper mobilidade (hEDS), este estudo teve como objetivos: descrever a fisiopatologia da hiper mobilidade articular; desenvolver um levantamento das possíveis alterações do tecido conjuntivo que provocam a hiper mobilidade nos sistemas articular e muscular; constituir um panorama demonstrativo da incidência e prevalência de hiper mobilidade articular no Brasil e no mundo; listar os eventos fisiopatológicos que auxiliam no diagnóstico clínico da hEDS) e apresentar os diferentes tipos de tratamentos existentes nos quadros de hiper mobilidade articular. Para tanto foi desenvolvido uma revisão sistemática da literatura a partir das seguintes bases de dados SciELO, LILACS e Periódicos CAPES, preferencialmente, dentro de um recorte temporal entre 2010 e 2020. Foi possível constatar que os dados fisiopatológicos da hiper mobilidade estão diretamente ligados aos casos de lesões articulares, principalmente, devido a esportes de contato e saltos, podendo gerar dores, disfunções articulares e tensões e dores musculares. Na SHA ocorre distúrbios autonômicos, fragilidade da pele, feridas recorrentes, ptose, varizes, prolapso urogenital, Síndrome de Raynaud, atraso no desenvolvimento de coordenação motora, alterações nos reflexos neuromusculares, fibromialgia, baixa densidade óssea, depressão, ansiedade, ataque de pânico, hérnias de disco lombares e sintomas gastrointestinais. Na hEDS ocorre aumento da atividade simpática durante repouso, disfunções autonômicas prevalentes, neuropatia periférica, vasoconstricções periféricas, taquicardia postural compensatória, fadiga crônica, comprometimento da qualidade do sono e intolerância ortostática. As alterações de tecido conjuntivo no quadro de hiper mobilidade articular explica a frouxidão ligamentar. Na SHA ocorre redução de tenascina-x, baixos níveis de colágeno tipo I no citoplasma, baixos níveis de colágeno tipo III e V na matriz extracelular, além de um desarranjo estrutural de fibronectina, fibrilina e tenascina nos fibroblastos, redução de elastina, baixos níveis de integrinas $\alpha 2\beta 1$ e $\alpha 5\beta 1$. Na hEDS, as alterações de colágeno apresenta-se de forma semelhante a SHA, porém, com mutações no COL5A1 e COL5A2. A prevalência de hiper mobilidade articular é mais frequente no sexo feminino em diferentes continentes com maior ocorrência em indivíduos jovens. As evidências clínicas que caracterizam os sinais e sintomas de hiper mobilidade articular são dores musculares e lesões articulares. Na SHA são vistos dor crônica, dores musculares e articulares, hiper mobilidade generalizada e deslocamentos articulares. Na hEDS são diagnosticados dores musculares e articulares, dor crônica, hiper mobilidade generalizada, pele suave ou aveludada, deslocamentos articulares, disfunção gastrointestinal, intolerância ortostática, aracnodactilia, hérnias abdominais, hiperextensabilidade da pele, comprometimento no processo de cicatrização da pele, presença marcante de estrias, hipotonia dos músculos do assoalho pélvico, dentes encavalados e palato alto ou estreito, proporção entre braço e altura $> 1,05$, prolapso de valva mitral e dilatação da raiz da artéria aorta. O tratamento clínico utilizado na hiper mobilidade articular e na SHA está baseado na indicação de analgésicos e anti-inflamatórios em casos de lesões articulares e dor crônica. Na hEDS o tratamento

farmacológico é constituído por anti-inflamatórios não-esteroidais e opioides além de tratamento fisioterapêutico.

Palavras chaves : Hiper mobilidade Articular; Síndrome de Ehlers-Danlos; Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática; Doenças do Colágeno; Amplitude de Movimento Articular.

ABSTRACT

Due to the non-existence of an etiological and physiopathological description of joint hypermobility, Joint Hypermobility Syndrome (JHS) and Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS), this study aimed to: describe the physiopathology of joint hypermobility; elaborate on the likely alterations of the connective tissue that promote hypermobility in the joints and muscular system; represent an overview of the incidence and prevalence of joint hypermobility in Brazil and the world; list the physiopathological events that help diagnose clinically the Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type and present the different existing types of treatment for joint hypermobility. It was produced a systematic literature review using the following data bases SciELO, LILACS e Periódicos CAPES, preferably within the time frame of 2010 and 2020. It was possible to note that the physiopathological data of joint hypermobility was directly linked to joint injury, mainly in contact sports and jumping, leading to pain, joint dysfunctions, muscle tension and muscle pain. In the Joint Hypermobility Syndrome occurs autonomic dysfunctions, skin fragility, recurrent wounds, ptosis, varicose veins, urogenital prolapse, Raynaud Syndrome, delay in the development of motor skills, alterations in the neuromuscular reflexes, fibromyalgia, low bone density, depression, anxiety, panic attacks, lumbar hernias and gastrointestinal symptoms. In the hEDS there is an increase in resting sympathetic activity, prevalent autonomic dysfunction, peripheral neuropathy, peripheral vasoconstriction, compensatory postural tachycardia, chronic fatigue, hindered sleep quality and orthostatic intolerance. Connective tissue changes in joint hypermobility explains the joint laxity. In JHS occurs a reduction in tenascin-X, low levels of collagen type I in the cytoplasm, low levels of collagen type III and V in the extracellular matrix, structural disarrangement of fibronectin, fibrillin and tenascin in fibroblasts, reduction in elastin and low levels of integrins $\alpha 2\beta 1$ and $\alpha 5\beta 1$. In hEDS, the changes in collagen are presented similarly to JHS, however, with mutations on COL5A1 and COL5A2. Joint hypermobility is more prevalent in women in many countries and also more prevalent in young age. The clinical evidence for the symptoms of joint hypermobility are muscle pain and joint injury. In JHS, chronic pain, muscle and joint pain, generalized joint hypermobility and joint dislocations. In hEDS, are diagnosed muscle and joint pain, chronic pain, generalized joint hypermobility, soft or velvety skin, joint dislocations, gastrointestinal dysfunction, orthostatic intolerance, arachnodactyly, multiple abdominal hernias, skin hyper-extensibility, scarring dysfunction, unexplained striae, pelvic muscle hipotonia, dental crowding and high or narrow palate, arm span-to-height ratio > 1.05 , mitral valve prolapse and aortic root dilatation. In hEDS, the pharmacological treatment is constituted by non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids combined with physiotherapy.

Keywords: Joint Hypermobility; Ehlers-Danlos Syndrome; Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome; Collagen Diseases; Joint Flexibility

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Justificativa	10
1.2 Objetivos	11
1.2.1 Objetivo Geral	11
1.2.2 Objetivos Específicos	11
2 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	11
2.1 Conceitos	11
2.2 Alterações do Tecido Conjuntivo	12
2.3 Incidência e Prevalência	13
2.4 Evidências Clínicas	14
2.5 Diagnóstico	15
2.6 Tratamento	16
3 METODOLOGIA	17
3.1 Tipo de Estudo	17
3.2 Bases de Dados Consultadas	17
3.3 Critérios de Inclusão	17
3.4 Critérios de Exclusão	18
4 CRONOGRAMA	18
5 RESULTADOS	18
5.1 Dados Fisiopatológicos	18
5.1.1 Hiper mobilidade articular	18
5.1.2 Síndrome de Hiper mobilidade Articular	19
5.1.3 Síndrome de Ehlers-Danlos	19
5.2 Alterações do Tecido Conjuntivo	20
5.3 Prevalência	21
5.4 Diagnóstico Clínico	22
5.5 Tratamentos	23
6 DISCUSSÃO	23
7 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

A hipermobilidade é o excesso de extensão das articulações, sendo as vezes chamada de articulações frouxas ou articulação dupla (TINKLE, 2019). No século passado, o tema de hipermobilidade articular foi de pouco interesse dos cientistas e profissionais da saúde e foi investigado de forma limitada (CASTORI, 2017). Entretanto, a hipermobilidade é vista a milhares de anos, Hipócratas no século 4 A.C. especulou que os citas foram derrotados na região da Índia por terem frouxidão nas articulações dos ombros e cotovelos impedindo-os de esticar arcos e arremessar lanças com eficiência, e uma das obras de Matthias Grünewald mostra Ciríaco de Roma exorcizando Atermia, filha de Diocleciano que parece ter hiperextensão das articulações metacarpofalangianas (SIMMONS, 2007).

A hipermobilidade é geralmente característica de determinadas famílias por ter origem genética, mas pode ocorrer devido a traumas, cirurgias, e doenças inflamatórias e também pode ser intensificada por meio de exercícios e alongamentos (CASTORI, 2017).

A literatura atual subestima a prevalência da hipermobilidade pois muitos pacientes podem não procurar e nem necessitar de ajuda médica (SCHER, 2010). A hipermobilidade articular é uma causa comum de dor articular, e mesmo assim é muitas vezes mal diagnosticada na assistência básica. Profissionais da saúde primária diagnosticaram hipermobilidade generalizada em menos de 10% de pacientes que foram diagnosticados por reumatologistas. Profissionais da saúde precisam estar cientes das variações apresentações diversas de hipermobilidade articular para melhor precisão diagnóstica (SIMPSON, 2006). Problemas musculoesqueléticos representam algumas das razões mais comuns para procurar assistência básica (PALMER, 2016). Indivíduos com formas sindrômicas de hipermobilidade articular são comumente diagnosticados por geneticistas, pediatras, reumatologistas e outros especialistas dependendo do país (REMVIG, 2011).

Muitos indivíduos com hipermobilidade não sofrem dificuldade, pelo contrário, a hiperextensibilidade das articulações pode ser vantajosa em muitas situações como em esportes ou dança. Entretanto, existe pessoas que sofrem dificuldades e sintomas

relacionados a Síndrome de Ehlers-Danlos (MAILLARD, 2016). Segundo Konopinski et al. (2016), hiper mobilidade pode aumentar o risco de lesões nas articulações do joelho.

1.1 Justificativa

A hiper mobilidade articular pode se apresentar como uma condição fisiológica até certo ponto. Entretanto, pode ser vista num quadro patológico quando relacionada a síndromes e outros inúmeros problemas de saúde humana quando identificado desconfortos causados pela hiper mobilidade.

Ademais a escolha do tema justifica-se pela importância em desvendar sinais puramente fisiológicos da hiper mobilidade articular e diferenciá-los do quadro patológico que pode chegar a comprometer a saúde do paciente de forma despercebida, bem como dificultar a discriminação da sintomatologia de determinadas dores musculares causadas pela hiper mobilidade.

A fisiopatologia da doença ainda é obscura e necessita de mais pesquisas para o entendimento da complexidade do quadro que pode chegar a comprometer todos os sistemas orgânicos.

Até o momento não está claro como a hiper mobilidade articular evolui para outras manifestações patológicas que nem sempre estão diretamente relacionadas a alteração do tecido conjuntivo inerentes a Síndrome de Ehlers-Danlos do tipo Hiper mobilidade.

A etiologia ainda é desconhecida e muitas incertezas existem sobre as causas genéticas relacionadas a hiper mobilidade articular que possam fundamentar a incidência e prevalência da doença que variam significativamente em diferentes estudos. Além disso, faltam dados científicos que possam explicar a relação da hiper mobilidade articular com o diagnóstico de intolerância ortostática bem como com outras doenças.

Desta forma, a questão norteadora da pesquisa envolve a importância da obtenção de um agrupamento de dados inerentes a hiper mobilidade articular desenvolvido por meio de um levantamento bibliográfico que possam contribuir com o entendimento da complexidade da fisiopatologia e sintomatologia do quadro.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Este estudo tem como objetivo obter um levantamento de dados científicos com o intuito de discriminar diferentes quadros de hiper mobilidade articular.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Levantamento de dados fisiopatológicos da hiper mobilidade articular, Síndrome de Hiper mobilidade Articular e Síndrome de Ehlers-Danlos;
- Apresentar as alterações do tecido conjuntivo que provocam a hiper mobilidade nos sistemas articular e muscular;
- Agrupar dados referentes a prevalência de hiper mobilidade articular no Brasil e no mundo;
- Distinguir os sinais e sintomas característicos da hiper mobilidade articular, Síndrome de Hiper mobilidade Articular e Síndrome de Ehlers-Danlos;
- Relacionar os diferentes quadros de hiper mobilidade articular com o tratamento clínico.

2 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

2.1 Conceitos

Hiper mobilidade articular é definida como movimento excessivo da articulação além do limite normal, sendo referida as vezes como articulação solta ou dupla enquanto hiper mobilidade generalizada é definida como hiper mobilidade afetando múltiplas articulações, envolvendo os 4 membros mais o esqueleto axial (TINKLE, 2019).

Esse quadro pode ser definido como “Síndrome de hiper mobilidade articular” que apresenta-se como um quadro crônico que se manifesta com dores e/ou fadiga musculoesqueléticas com a presença de hiper mobilidade generalizada (MANDEL, 2017).

A hipermobilidade articular pode ser decorrente de muitas síndromes genéticas hereditárias diferentes. Muitas destas são síndromes do tecido conjuntivo como a Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) (TINKLE, 2019). Os subtipos mais comuns de EDS são a forma clássica (cEDS) e a de hipermobilidade (hEDS) (ROMA, 2018)

2.2 Alterações do Tecido Conjuntivo

Grahame (1999) diz que a causa primária da hipermobilidade é a frouxidão dos ligamentos que é determinado pelas proteínas do tecido conjuntivo como colágeno, elastina e fibrilina.

Colágeno tipo I possui alta tensão e é o mais comum no corpo humano, sendo encontrado nos tendões, pele, cápsulas articulares, osso desmineralizado e receptores nervosos, enquanto o colágeno tipo II é encontrado em cartilagens e são responsáveis por resistir estresse de compressão e o colágeno tipo III é mais extenso e desorganizado, sendo encontrado no intestino, pele e vasos sanguíneos. Alterações nesses genes podem levar a fibras de colágeno mais finas e desorganizadas (SIMMONS, 2007).

Em estudos feitos sobre a expressão do gene tenascina-x, o produto deste gene se apresenta em baixas quantidades em pacientes diagnosticados com Síndrome de Hipermobilidade Articular e hEDS (MANDEL, 2017).

Chiarelli et al. (2016) investigou a organização de proteínas estruturais nos fibroblastos na pele de pacientes com hipermobilidade onde foi visto que, nestes pacientes, colágeno tipo I é encontrado em baixos níveis no citoplasma e não na MEC, colágeno tipo III e V também não se mostraram presentes na MEC e apenas foram encontrados no citoplasma enquanto que fibronectina, fibrilina e tenascina não pareciam estar organizadas estruturalmente nos fibroblastos de pacientes com hipermobilidade. Elastina se mostrou presente apenas em pequenas regiões do citoplasma. Fibroblastos também mostraram ter baixos níveis das integrinas $\alpha 2\beta 1$ (receptor de colágeno) e $\alpha 5\beta 1$ (receptor de fibronectina). No entanto a integrina $\alpha \nu \beta 3$ se mostrou bastante organizada na superfície celular de paciente com hipermobilidade enquanto que não foi detectada no grupo controle.

Mutações no COL5A1 e COL5A2 são encontrados em >90% de cEDS (BOWEN, 2017). Mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 também podem ser associados com cEDS mas levando a maiores riscos e anormalidades vasculares, enquanto que a hEDS não possui genes identificados (ROMA, 2018).

2.3 Incidência e Prevalência

É complexo estabelecer a incidência e prevalência de hiper mobilidade, variando consideravelmente entre estudos, portanto a prevalência e incidência exata deste distúrbio é desconhecido (BUENAVENTURA, 2016).

Em um estudo do Reino Unido com mais de 6 mil crianças, a prevalência foi 19,2%. Em meninas a prevalência foi 27,5% e meninos 10,6% (ADAMEC, 2018). Maior hiper mobilidade na área do tronco (15%), comparado aos joelhos e braços (13%, 11%), foi mais prevalente em meninas, enquanto que em meninos observou-se o oposto, maior hiper mobilidade nos joelhos e braços (7%, 4%) enquanto que hiper mobilidade na região do tronco foi menos comum (1,7%) (CLINCH, 2011).

A prevalência é maior em mulheres, 7,1-58% comparada com 6-35% em homens, é maior em asiáticos seguidos por africanos seguidos por caucasianos e a prevalência parece diminuir com a idade (MAILLARD, 2016).

A prevalência de hiper mobilidade articular em Moscow foi similar ao da Europa, existindo de forma mais frequente em jovens e mulheres. 50% em mulheres de 16-30 anos e 58% em homens de 16-20 anos (BELEN'KIĬ, 2002).

Em estudo com 2600 estudantes de 17 a 35 anos nas universidades de USP e UNIFRAN, 37% foram classificados como indivíduos com hiper mobilidade (Beighton >2). 43,5% mulheres e 29% homens (SANCHES, 2015).

Em estudo feito com 390 adultos de 18 a 29 anos de Kuwaiti, país do oriente médio, 22,3% haviam hiper mobilidade. Entre os homens foi mais comuns que entre as mulheres, 29,4% e 14,5% respectivamente ($P < 0.001$) (AL-JARALLAH, 2014).

Em estudo feito na área sudeste da Nigéria, com 204 indivíduos de 6 a 66 anos observaram 43% apresentavam hiper mobilidade articular, 35% homens e 57% mulheres (BIRRELL, 1994).

2.4 Evidências Clínicas

De acordo com Chopra et al. (2017), a dor crônica é uma dos principais e mais comum dos sintomas presentes em pacientes com hEDS se apresentando como dores em quase todas as partes do corpo. Maillard (2016) relatou que 86% dos indivíduos com hiper mobilidade articular reportam dor crônica, Voermans et al. (2010) observou uma prevalência de dor crônica de 90% em pacientes com diversos tipos de EDS sendo mais comum em pacientes com hEDS e Molander et al. (2020) associou hEDS com fibromialgia.

Fikree et al. (2017) associou hEDS com disfunções da evacuação retal, anormalidades retais como prolapso retal e anormalidades fisiológicas gastrointestinais e observou que pacientes com hEDS tendem a ter problemas de motilidade intestinal, como disfunção no intestino delgado, gastroparesia e lentidão de trânsito no cólon. De acordo com Bettini et al. (2018) 71% de paciente com hEDS reportam dores gastrointestinais. A associação entre hEDS e sintomas gastrointestinais foi descrita pela primeira vez por Hakim e Grahame (2004) (FIKREE, 2017). Fikree et al. (2015) demonstrou uma alta prevalência de síndrome de hiper mobilidade articular em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa. Zarate et al. (2010) associou hiper mobilidade generalizada com distúrbios gastrointestinais e um subgrupo no estudo foi diagnosticado com hEDS.

De acordo com Hakim et al. (2017), fadiga crônica é comum em pacientes com hEDS e fraqueza muscular também está associado com esta síndrome e, de acordo com Bettini et al. (2018), crianças com hiper mobilidade e crianças que apresentam Síndrome de Fadiga Crônica são mais prováveis de também terem hiper mobilidade. Krahe (2018) reportou uma prevalência de 79,5% de fadiga crônica em pacientes com hEDS e identificou alguns indicadores para a severidade da fadiga como tontura ortostática relacionado ao calor e exercícios, a auto-percepção de hiper mobilidade articular e nível de atividade física.

Segundo Konopinski et al. (2016) a hiper mobilidade também parece estar associada a lesões musculares e articulares. Atletas profissionais que apresentam hiper mobilidade possuem maiores incidências de lesões comparado a atletas que não

possuem hiper mobilidade. Reuter (2019) correlacionou a Hiper mobilidade Articular Generalizada com lesões e dores nas articulações, pescoço e costas em estudantes universitários da Florida Gulf Coast University (USA).

Também são reportados sintomas de deficiência autonômica e muitos são diagnosticados com Síndrome de Taquicardia Postural (POTS) (MIGLIS, 2017). EDS é associada com uma alta prevalência de fadiga crônica, que é uma característica fundamental de intolerância ortostática (ROMA, 2018). Adamec et al. (2018) encontrou associação significativa entre participantes com BS ≥ 4 e intolerância ortostática por meio de inclinação. Celletti et al. (2017) encontrou perturbações da regulação autonômica cardiovascular em adultos com hiper mobilidade, as principais sendo intolerância ortostática e síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO). Miller et al. (2020) também observou que participantes com STPO possuem pontuações de Beighton maiores que participantes normais. De Wandele et al. (2016) observou que intolerância ortostática é um indicador de fadiga crônica em pacientes com hEDS.

2.5 Diagnóstico

Para diagnosticar hiper mobilidade articular, geralmente é utilizada os critérios de Beighton (BEIGHTON, 1973), em que existe uma pontuação de 1 a 9 onde deve identificar se o indivíduo consegue realizar a dorsiflexão passiva do quinto metacarpofalangiano $> 90^\circ$, opor o polegar ao aspecto volar do antebraço ipsilateral, hiperextender o cotovelo $> 10^\circ$, hiperextender o joelho $> 10^\circ$ e colocar as mãos espalmadas no chão sem dobrar os joelhos (SANCHES, 2012).

Para diagnosticar hEDS é utilizada o critério internacional de 2017 que reconhece que a hiper mobilidade ocorre em um amplo espectro, podendo ser sintomático ou assintomático, em uma articulação ou em múltiplas e é necessário cumprir 3 critérios para confirmar o diagnóstico. (ROMA, 2018; MALFAIT, 2017). O primeiro critério é confirmar a hiper mobilidade articular generalizada utilizando os critérios de Beighton descrito acima. O segundo critério é sobre sintomas de hEDS não presentes em indivíduos com apenas hiper mobilidade articular e é dividido em três subcritérios (A, B e C) onde pelo menos dois destes subcritérios devem estar presentes. O sub-critério A é a presença de cinco ou mais sintomas de EDS como

moderada hiperextensibilidade da pele, múltiplas ou recorrentes hérnias abdominais, entre outros. O subcritério B é o histórico familiar positivo para hEDS. O subcritério C é a presença de dor musculoesquelética, dor crônica ou generalizada ou deslocamentos nas juntas. O último critério são critérios de exclusão de outros distúrbios do tecido conjuntivo.

O diagnóstico de hEDS continua sendo apenas clínico pois não existe etiologia genética para testar a maioria dos pacientes não sendo possível confirmar ou refutar o diagnóstico (MALFAIT, 2017).

2.6 Tratamento

Apesar de não existir cura para a Síndrome de Ehlers-Danlos, um diagnóstico correto ajuda a ter um plano de tratamento apropriado para monitorar possíveis complicações (RUBINI, 2019).

Para tratar a dor em pacientes com hEDS, de acordo com Chopra et al. (2017), deve ser utilizadas estratégias para minimizar a sensação de dor por meio de fisioterapia e exercícios físicos onde alongamentos devem ser leves para minimizar o risco de subluxações e deslocamentos. Com relação aos medicamentos, podem ser usados anti-inflamatórios não-esteroidais e opioides.

Com relação a fadiga crônica, Hakim et al. (2017) diz que pode ser necessário o apoio de uma equipe multidisciplinar como, por exemplo, fisioterapeutas, psicólogos e enfermeiros e utilizando medicamentos direcionados a intolerância ortostática, antidepressivos, ansiolíticos, antialérgicos, auxiliar o sono e reduzir dor.

Com relação a problemas cardiovasculares, de acordo com Hakim et al. (2017) não existe nenhum tratamento universal, mas medicamentos como Beta bloqueadores podem ajudar casos de intolerância ortostática e taquicardia postural ortostática.

De acordo com Castori et al. (2015) estilos de vida com nutrientes podem ser benéficos para indivíduos com hEDS onde o autor aponta que baixos níveis de frutose, oligossacarídeos, dissacarídeos, monoamina e poliol produzem bons efeitos em relação ao inchaço abdominal, dor e diarreia que são sintomas de síndrome do intestino irritável onde, de acordo com Fikree et al. (2015) 37% das pessoas com esta síndrome se encaixam nos critérios para hEDS.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura pautada na:

1. resposta da questão norteadora da pesquisa;
2. variedade de fontes para localização dos estudos científicos com as evidências de interesse;
3. definição de critérios de inclusão e exclusão.

3.2 Bases de Dados Consultadas

O levantamento dos artigos científicos indexados foi realizado em quatro bases de dados como: PubMed; SciELO, LILACS e Periódicos CAPES.

Foi utilizado como estratégia de busca o cruzamento das principais palavras-chaves relacionadas ao tema investigado que constam no DEcs/Mesh na língua portuguesa:

Hipermobilidade articular; Síndrome de Ehlers-Danlos; Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática; Doenças do colágeno; Instabilidade Articular, bem como na língua inglesa:

Joint Hypermobility; Ehlers-Danlos Syndrome; Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome; Collagen Diseases; Joint Instability.

No primeiro momento da busca empregou-se de forma intencional cada termo isolado com o intuito de abarcar uma maior quantidade de pesquisas evitando que algum estudo importante seria excluído do levantamento.

No segundo momento realizou-se o cruzamento de no máximo três palavras-chaves por vez em cada uma das bases de dados consultadas.

3.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos somente artigos científicos com relatos de quadros de hipermobilidade articular, estudos de revisão e pesquisas com delineamento do tipo estudo de caso sobre a Síndrome de Ehlers-Danlos, com dados clínicos que poderiam contribuir com o entendimento da fisiopatologia da doença. Foram selecionados os

trabalhos publicados, preferencialmente, dentro de um recorte temporal entre 2010 e 2020.

3.4 Critérios de Exclusão

Como critérios de exclusão foram desconsiderados capítulos de livros e editoriais por não passarem por um processo rigoroso de avaliação como ocorre com artigos científicos.

4 CRONOGRAMA

Período:	Atividades:
Março, Abril e Maio de 2020	Escolha do tema do projeto de pesquisa e levantamento bibliográfico.
Junho, Julho e Agosto de 2020	Elaboração da revisão da literatura.
Setembro e Outubro de 2020	Concepção dos objetivos e escrita da metodologia.
Novembro e Dezembro de 2020	Estruturação da justificativa, introdução, resumo e abstract do projeto.
Janeiro de 2021	Finalização do projeto de pesquisa do Trabalho de Conclusão de Curso e defesa pública online.
Fevereiro e Março de 2021	Desenvolvimento da metodologia e obtenção dos resultados.
Abril de 2021	Análise dos resultados.
Maio de 2021	Elaboração da discussão e conclusões.
Junho de 2021	Desenvolver artigo científico.
Julho de 2021	Submissão do artigo para publicação em revista indexada.
Agosto de 2021	Defesa pública do Trabalho de Conclusão de Curso.

5 RESULTADOS

5.1 Dados Fisiopatológicos

5.1.1 Hiper mobilidade articular

Na hiper mobilidade articular os mecanismos fisiopatológicos encontram-se diretamente ligados aos casos de lesões articulares, principalmente, devido a esportes de contato e saltos.

Ademais, lesões nos membros inferiores são mais frequentes em indivíduos com hipermobilidade, sobretudo com comprometimento da região da coxa e articulação do tornozelo, sendo rupturas o tipo mais comum. Além disso, a hipermobilidade articular pode gerar dores e disfunções articulares em outras juntas como joelho, quadril ou região do dorso, em pessoas com pé plano.

Outrossim, crianças com hipermobilidade comumente realizam posturas e contorções ao sentar. Desta forma, desencadeiam estresse nas articulações, acentuam a hipermobilidade, causam tensões musculares e dores durante determinadas atividades.

5.1.2 Síndrome de Hipermobilidade Articular

As características fisiopatológicas encontradas na Síndrome de Hipermobilidade Articular inclui distúrbios autonômicos, fragilidade da pele, feridas recorrentes, ptose, varizes, prolapso urogenital, Síndrome de Raynaud, atraso no desenvolvimento de coordenação motora, alterações nos reflexos neuromusculares, fibromialgia, baixa densidade óssea, depressão, ansiedade, ataque de pânico, hérnias de disco lombares e sintomas gastrointestinais.

Nos casos de hipermobilidade generalizada pode ocorrer descondição físico, fadiga e reclamações psicológicas. Além disso dores articulares parecem ser resultados de microtraumas de articulações com hipermobilidade. Ademais parece também existir uma relação entre hipermobilidade e distúrbios de ansiedade.

5.1.3 Síndrome de Ehlers-Danlos

Na Síndrome de Ehlers-Danlos a fisiopatologia apresenta-se como aumento da atividade simpática durante repouso. Neste sentido as disfunções autonômicas são prevalentes, entretanto, com causa desconhecida. No entanto, a origem parece ser multifatorial, podendo o mecanismo mais frequente ser a neuropatia periférica devido aos nervos periféricos não adquirirem vasoconstricções suficientes durante a postura ereta. Além disso, podem ser encontradas anormalidades neurogênicas.

Outrossim, os nervos simpáticos cardíacos podem estar envolvidos com taquicardia postural compensatória na Síndrome de Ehlers-Danlos.

Outro dado fisiopatológico importante corresponde a fadiga crônica, sendo a causa mais comum o comprometimento da qualidade do sono que apresenta implicações devido a dores ou taquicardia noturna, dores crônicas decorrentes de neuropatia e lesões nas articulações, baixo nível de atividade física, intolerância ortostática, disfunção cardíaca, disfunções gastrointestinais, ansiedade, depressão e dores de cabeça.

5.2 Alterações do Tecido Conjuntivo

Tabela 1. Alterações do tecido conjuntivo.

Quadro:	Apresentação
Hiper mobilidade Articular	<ul style="list-style-type: none"> • Frouxidão ligamentar.
Síndrome de Hiper mobilidade Articular	<ul style="list-style-type: none"> • O produto do gene tenascina-x encontra-se em baixa quantidade. • Colágeno tipo I é encontrado em baixos níveis no citoplasma. • Colágeno tipo III e V é encontrado em baixos níveis na matriz extracelular. • Fibronectina, fibrilina e tenascina não parecem estar organizadas estruturalmente nos fibroblastos. • Elastina encontra-se presente apenas em pequenas regiões do citoplasma. • Baixos níveis das integrinas $\alpha 2\beta 1$ (receptor de colágeno) e $\alpha 5\beta 1$ (receptor de fibronectina). • Integrina $\alpha v\beta 3$ encontra-se organizada na superfície celular.

Síndrome de Ehlers-Danlos	<ul style="list-style-type: none"> • O produto do gene tenascina-x encontra-se em baixa quantidade. • Colágeno tipo I é encontrado em baixos níveis no citoplasma. • Colágeno tipo III e V é encontrado em baixos níveis na Matriz Extra Celular. • Mutações no COL5A1 e COL5A2 cEDS. • Fibronectina, fibrilina e tenascina não parecem estar organizadas estruturalmente nos fibroblastos. • Elastina encontra-se presente apenas em pequenas regiões do citoplasma. • Baixos níveis das integrinas $\alpha 2\beta 1$ (receptor de colágeno) e $\alpha 5\beta 1$ (receptor de fibronectina). • Integrina $\alpha \nu \beta 3$ encontra-se organizada na superfície celular.
---------------------------	---

5.3 Prevalência

Tabela 2. Prevalência de hiper mobilidade articular. Legenda-N: Número de casos.

Autores	Localização	N	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Faixa Etária
BIRRELL (1994)	Nigéria	204	35%	57%	6-66
BELEN'KIÍ (2002)	Moscow	572	58%	50%	16-30 (mulheres) 16-20 (homens)
SANCHES (2015)	São Paulo	2600	29%	43,5%	17-35
AL-JARALLAH (2014)	Kuwaiti	390	29,4%	14,5%	18-29
CLINCH (2011)	Reino Unido	6022	10,6%	27,5%	14
DURO (2000)	Barcelona	50	42%	61,29%	4-7
SEÇKIN (2005)	Ankara, Turquia	861	7,2%	16,2%	13-19
ZIAEE (2008)	Tehran	252	40%	60%	6-16
MORRIS (2017)	Australia	1584	36,7%	60,6%	14
BUTT (2014)	Paquistão	500	29%	33,5%	8-17

5.4 Diagnóstico Clínico

Tabela 3. Diagnóstico clínico.

Evidências Clínicas	Hipermobilidade articular	Síndrome de Hipermobilidade Articular	Síndrome de Ehlers-Danlos
Dor crônica		X	X
Dor Musculoesquelética	X	X	X
Fadiga Crônica			X
Lesões articulares	X	X	X
Disfunção Gastrointestinal			X
Intolerância Ortostática			X
Hipermobilidade Generalizada		X	X
Pele suave ou aveludada			X
Deslocamentos nas articulações		X	X
Aracnodactília			X
Hérnias abdominais			X
Hiperextensibilidade da pele			X
Comprometimento no processo de cicatrização da pele			X
Presença marcante de estrias			X
Hipotonia dos músculos do assoalho pélvico			X
Dentes encavalados e palato alto ou estreito			X
Proporção entre braço e altura > 1,05			X
Prolapso de valva mitral			X
Dilatação da raiz da artéria aorta			X

5.5 Tratamentos

Tabela 4. Tratamentos para os quadros de hiper mobilidade articular.

Quadro/Tratamento	Hiper mobilidade articular	Síndrome de Hiper mobilidade Articular	Síndrome de Ehlers-Danlos
Tipos de Tratamento	Tratamento farmacológico com analgésicos e anti-inflamatórios em casos de lesões articulares.	Tratamento farmacológico com analgésicos e anti-inflamatórios em casos de dor crônica lesões articulares.	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento farmacológico com anti-inflamatórios não-esteroidais e opioides. • Tratamento fisioterapêutico.

6 DISCUSSÃO

A hiper mobilidade articular por se tratar de uma patologia que apresenta um amplo espectro, foi necessário selecionar cinco sintomas, possivelmente inerentes e considerados mais frequentes como dor crônica, intolerância ortostática, fadiga crônica, lesão articular, disfunção gastrointestinal para o desenvolvimento da pesquisa.

Tais sintomas, apesar de serem comuns, ainda apresentam-se obscuros frente aos eventos fisiopatológicos do quadro. Ademais, a etiologia ainda é desconhecida, sendo necessário mais estudos para evidenciar a origem genética da hEDS que continua sendo o único tipo da Síndrome de Ehlers-Danlos que não possui uma explicação genética sobre o desenvolvimento da doença.

Durante o levantamento das evidências científicas, constatou-se escassez de dados epidemiológicos sobre a hiper mobilidade articular. Além disso, estudos sobre prevalência foram, em sua maioria, analisados em pequenos grupos, geralmente escolas ou universidades (SANCHES, 2015; ZIAEE, 2008; SEÇKIN, 2005). Outrossim, não foram encontradas pesquisas sobre a incidência de hiper mobilidade articular, ainda supostamente desconhecida.

Apesar de várias pesquisas afirmarem que a população asiática possui maior prevalência de hiper mobilidade, não foram encontrados estudos de escala global que comprovasse esta hipótese dentro do continente asiático.

A dor crônica se mostrou prevalente nos estudos selecionados. Bettini (2018) correlacionou a hipermobilidade articular com uma sensibilização central de fibras nervosas relacionadas a transmissão aferente da dor. Os mesmos resultados foram obtidos por Tinkle (2019), que relatou tal percepção de sensibilidade dolorosa crônica como fibromialgia, sendo a principal reclamação de indivíduos com hEDS ou SHA.

Malhotra et al. (2020) observou uma prevalência de dor de cabeça e pescoço em 66% dos pacientes com hipermobilidade, enquanto que Molander et al. (2020) relatou que pacientes com hEDS possuíam mais regiões dolorosas e dores de maior duração quando comparados a pacientes com dores espinhais sem hipermobilidade.

Fikree et al. (2017) observou, em estudantes universitários, que o grupo com hEDS possui mais sintomas de dispepsia comparado ao grupo controle, além de sintomas musculoesqueléticos, somáticos e autonômicos, corroborando com a associação de hEDS com Taquicardia Postural Ortostática (Hakim, 2004; Castori, 2010; Fikree, 2014). Ademais, Fikree supõe que sintomas gastrointestinais podem estar associados a dor crônica, uso de opioides para analgesia ou disautonomia que leva a hipersensibilidade somática e visceral.

Celletti et al. (2017) registrou uma maior frequência de Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática e intolerância ortostática no grupo estudado com hipermobilidade articular confirmando a existência de uma perturbação comum da regulação da função cardiovascular em adultos com hEDS e Síndrome de Hipermobilidade Articular. Krahe (2018) reportou que 22% dos pacientes referiram sintomas relacionados a intolerância ortostática.

De acordo com Roma et al. (2018), existe grande associação entre hipermobilidade articular e hEDS com intolerância ortostática, principalmente, Taquicardia Postural Ortostática. Além disso, relacionou hipermobilidade articular com fadiga crônica corroborando com Tinkle (2019), que relatou a ocorrência de fadiga em pacientes com hipermobilidade articular, como um sintoma comum, também associado com dor crônica, intolerância ortostática, depressão, ansiedade, medicamentos e descondicionamento físico.

Krahe et al. (2018) identificou indicadores da severidade da fadiga, sendo esses a percepção da hipermobilidade, tontura ortostática, participação em relacionamentos

peçoais e comunidade, atividade física, tontura relacionada ao calor, mudança de postura e satisfação com o gerenciamento médico e com as opções de tratamentos utilizados pelos profissionais de saúde. Reconheceu também que a severidade da dor encontra-se significativamente associada com a severidade da fadiga. Além disso, observou que características patológicas, como percepção de hipermobilidade e redução de função social, indicam maiores níveis de fadiga de acordo com o estudo.

Simmonds (2007) expôs que alguns indivíduos com hipermobilidade articular estão mais predispostos a sofrerem uma variedade de lesões no tecido conjuntivo, artrite, artralgia ou mialgia.

Konopinski et al. (2016) observou que a prevalência de hipermobilidade em 80 jogadores de futebol profissionais foi de 8,8% com incidência de lesão de $9,2 \pm 10,8$ lesões/1000 horas, demonstrando que indivíduos com hipermobilidade sofrem mais lesões. Entretanto, este estudo envolveu um número pequeno de participantes, sendo a incidência de lesões ainda questionada. Além disso, Reuter (2019) observou que homens com hipermobilidade sofreram mais lesões musculoesqueléticas no estudo envolvendo 52 jogadores ingleses de rugby.

Segundo Hall et al. (1995) a própriocepção na região do joelho é menor em indivíduos com SHA, principalmente, a habilidade de percepção no final da extensão. Ademais, a fragilidade e frouxidão do tecido conjuntivo junto a baixa própriocepção e reflexos neuromusculares alterados são possíveis causadores da predisposição de lesões em indivíduos com SHA (JOHANSSON, 2000; STILLMAN, 2002, SIMMONDS, 2007).

Um questionário feito pela Fundação Nacional de Ehlers-Danlos para seus 1440 membros observou que, dos 205 membros que responderam o questionário, 17% praticavam natação no ensino médio ou na faculdade, a maioria praticava atividade física duas a quatro horas por semana (43,7%) e 26,5% praticavam diariamente. 16,6% não praticavam nenhum tipo de atividade física (LAVALLEE, 2000).

No ano de 2006, Schroeder relatou que a porcentagem exata de indivíduos com hEDS que praticam atividades físicas era desconhecida. Além disso, sugeriu que seria adequado evitar esportes de colisão para todos os pacientes com EDS vascular (vEDS) e indivíduos com formas moderadas ou severas de outros tipos de EDS.

Na mesma linha de raciocínio, Lieier et al. (1980) já havia divulgado que atletas com EDS, apresentam maior preocupação em relação a comprometimentos de válvulas cardíacas, dilatação e aneurisma da raiz da artéria aorta, além de comprometimentos de pequenos vasos.

Para mais, rupturas e lesões viscerais são mais comuns em atletas com vEDS (SOLOMON, 1996). Além disso, alguns dos riscos podem ser evitados em pacientes com vEDS por meio da exclusão de práticas de esportes de contato e colisão pelo fato de rupturas ocorrerem espontaneamente (MARON, 2005).

Segundo Boudreau (2020), no que tange a avaliação de comprometimento orgânico, a Síndrome de Hiper mobilidade Articular é parte de um espectro de hiper mobilidade como uma forma mais leve. No entanto, no outro extremo, com elevada gravidade encontra-se vEDS e hEDS.

Tinkle (2019) reportou que os antigos critérios de diagnóstico para EDS de Villefranche descrevia hEDS em uma população pediátrica como hiper mobilidade articular generalizada com ou sem sintomas na pele e outras consequências. Neste critério, hEDS apresenta-se como Síndrome de Hiper mobilidade Articular em populações adultas.

O diagnóstico para hEDS foi refinado por Malfait et al. (2017), onde foi considerado sintomas como hiperextensibilidade da pele (REMVIG, 2009), prolapso de valva mitral (CAMEROTA, 2014; KOZANOGLU, 2016), aracnodactilia (GRAHAME, 2013), dentes encavalados e palato alto ou estreito (ARUN, 2006; TAN, 2009) e proporção entre braço e altura $> 1,05$ (ARMON, 2012). No entanto, os critérios atuais são mais complexos e rigorosos, dificultando o diagnóstico. Neste sentido, os critérios possivelmente irão passar por novos refinamentos (TINKLE, 2019).

Segundo Solanki (2010), nenhum teste genético é indicado para confirmar ou estabelecer um diagnóstico. Entretanto, indica-se que sequenciamento de TNXB, gene pouco transcrito em indivíduos com hEDS, pode ser considerado em pessoas com frouxidão articular com ausência de feridas e hiperextensibilidade na pele (SOLANKI, 2010; MANDEL, 2017).

Apesar de os quadros de distúrbios de sono, fadiga, Taquicardia Postural Ortostática, distúrbios gastrointestinais e disautonomia, relatados neste estudo serem

relacionados com hEDS, de acordo com Malfait et al. (2017), tais quadros não são específicos ou sensíveis o suficiente para fazer parte do diagnóstico, mas sugere ser considerados em um diagnóstico diferencial e pesquisas futuras devem ser feitas em torno desses sintomas para validar suas associações com hEDS.

A maior proporção de pesquisas encontrados abordavam a relação de hEDS com intolerância ortostática. Tais disfunções autonômicas são prevalentes em indivíduos com hEDS mas a causa ainda é desconhecida (DE WANDELE, 2014).

Roma et al. (2018) descreveu hipóteses de como se desenvolve esta relação. Existe a hipótese de que a frouxidão generalizada do tecido conjuntivo na pele e em ligamentos também afetam a conformidade da parede vascular, permitindo maior quantidade de sangue nos vasos durante postura ereta com elevação na frequência cardíaca e diminuição na pressão sanguínea. Um mecanismo secundário pode ser a neuropatia periférica afetando fibras simpáticas em pacientes com hiper mobilidade e EDS. Ademais, a importância de diagnosticar EDS e hiper mobilidade em indivíduos com intolerância ortostática pode ser fundamental para melhorar a administração clínica, garantir terapia mais apropriada com atividades físicas mais adequadas, e providenciar um diagnóstico único para outros sintomas crônicos ao invés de diagnósticos separados, podendo iniciar medidas de prevenção a lesões.

Malfait et al. (2017) explica que o diagnóstico de hEDS continua sendo clínico devido a inexistência de etiologia para testar a maioria dos pacientes, sugerindo heterogeneidade genética. Ademais, a apresentação sindrômica pode variar de acordo com a idade e sexo. Existindo um espectro clínico desde hiper mobilidade até a hEDS.

Além disso, a EDS também é vista em várias outras espécies de animais, como cavalos, coelhos, cães e gatos (BAUER, 2019). Entretanto, a falta de estudos em modelos animais para dores relacionadas a EDS apresentam-se como um grande obstáculo no entendimento dos mecanismos dolorosos em indivíduos humanos com hEDS devido a escassez de estudos associada (SYX, 2020).

Apesar deste estudo não ter como foco o levantamento de distúrbios psiquiátricos, a relação entre SHA/hEDS e distúrbios de ansiedade foram muito exploradas nos últimos 30 anos (BULBENA, 2017).

Bulbena et al. (1993) estudou um grupo de pacientes com SHA e hEDS e observou que 70% dos pacientes tinham algum distúrbio de ansiedade comparado com 22% do grupo controle de outro estudo desenvolvido anteriormente (BULBENA, 1988).

Martin-Santos et al., (1998) avaliou pacientes diagnosticados com distúrbio de pânico e/ou agorafobia e descobriu que 70% apresentavam SHA/hEDS comparado com 10% do grupo controle. Da mesma forma, Garcia Campayo et al. (2010) também relataram alta prevalência de SHA/hEDS (61,8%) entre indivíduos sofrendo ataques de pânico comparada com 10,9% do grupo controle.

Smith et al. (2014) concluiu que pessoas com SHA/hEDS exibem mais sintomas de depressão e ansiedade. Alguns estudos avaliaram a relação entre distúrbios de humor e SHA/hEDS, no entanto, existem poucas pesquisas quando comparada com distúrbios de ansiedade (Bulbena, 2017).

Para mais, quadros de disautonomia apresentam sintomas que sobrepõem distúrbios de ansiedade. Além disso, pacientes com SHA/hEDS possuem maior interocepção (MALLORQUÍ-BAGUÉ, 2014) e maior amplificação somatosensorial (BAEZA- VELASCO, 2011).

Assim, apesar do levantamento das características específicas inerentes a hipermobilidade, Síndrome de Hipermobilidade Articular e Síndrome Ehlers-Danlos do tipo hipermobilidade, muitos são os pontos obscuros que necessitam de esclarecimentos por meio de pesquisas futuras.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos permitiram concluir que:

1. Inexiste uma descrição etiológica e fisiopatológica nos quadros de hipermobilidade articular, Síndrome de Hipermobilidade Articular e Síndrome de Ehlers-Danlos. No entanto, foi possível constatar que os dados fisiopatológicos da hipermobilidade estão diretamente ligados aos casos de lesões articulares, principalmente, devido a esportes de contato e saltos, podendo gerar dores, disfunções articulares e tensões e dores musculares. Na Síndrome de Hipermobilidade Articular ocorre distúrbios autonômicos, fragilidade da pele, feridas recorrentes, ptose, varizes, prolapso urogenital, Síndrome de Raynaud, atraso no desenvolvimento de

coordenação motora, alterações nos reflexos neuromusculares, fibromialgia, baixa densidade óssea, depressão, ansiedade, ataque de pânico, hérnias de disco lombares e sintomas gastrointestinais. Na Síndrome de Ehlers-Danlos ocorre aumento da atividade simpática durante repouso, disfunções autonômicas prevalentes, neuropatia periférica, vasoconstricções periféricas, taquicardia postural compensatória, fadiga crônica, comprometimento da qualidade do sono e intolerância ortostática.

2. As alterações de tecido conjuntivo no quadro de hiper mobilidade articular explica a frouxidão ligamentar. Na Síndrome de Hiper mobilidade Articular ocorre redução de tenascina-x, baixos níveis de colágeno tipo I no citoplasma, baixos níveis de colágenos tipo III e V na matriz extracelular, além de um desarranjo estrutural de fibronectina, fibrilina e tenascina nos fibroblastos, redução de elastina, baixos níveis de integrinas $\alpha 2\beta 1$ e $\alpha 5\beta 1$. Na Síndrome de Ehlers-Danlos, as alterações de colágeno apresenta-se de forma semelhante a Síndrome de Hiper mobilidade Articular, porém, com mutações no COL5A1 e COL5A2.

3. A prevalência de hiper mobilidade articular é mais frequente no sexo feminino em diferentes continentes com maior ocorrência em indivíduos jovens.

4. As evidências clínicas que caracterizam os sinais e sintomas de hiper mobilidade articular são dores musculares e lesões articulares. Na Síndrome de Hiper mobilidade Articular são vistos dor crônica, dores musculares e articulares, hiper mobilidade generalizada e deslocamentos articulares. Na Síndrome de Ehlers-Danlos são diagnosticados dores musculares e articulares, dor crônica, hiper mobilidade generalizada, pele suave ou aveludada, deslocamentos articulares, disfunção gastrointestinal, intolerância ortostática, aracnodactilia, hérnias abdominais, hiper extensabilidade da pele, comprometimento no processo de cicatrização da pele, presença marcante de estrias, hipotonia dos músculos do assoalho pélvico, dentes encavalados e palato alto ou estreito, proporção entre braço e altura $> 1,05$, prolapso de valva mitral e dilatação da raiz da artéria aorta.

5. O tratamento clínico utilizado na hiper mobilidade articular e na Síndrome de Hiper mobilidade Articular está baseado na indicação de analgésicos e anti-inflamatórios em casos de lesões articulares e dor crônica. Na Síndrome de Ehlers-Danlos o

tratamento farmacológico é constituído por anti-inflamatórios não-esteroidais e opioides além de tratamento fisioterapêutico.

REFERÊNCIAS

ADAMEC, I. et al. **Association of Autonomic Nervous System Abnormalities on Head-Up Tilt Table Test with Joint Hypermobility.** Karger: European Neurology, 2018.

AL-JARALLAH, K. et al. **Prevalence of joint hypermobility in Kuwait.** Sáfed: Int J Rheum Dis, 2014.

ARMON, K; BALE, P. **Identifying heritable connective tissue disorders in childhood.** [S. I.]: Practitioner, 2012.

ARUN, T; NALBANTGIL, D; SAYINSU, K. **Orthodontic treatment protocol of Ehlers-Danlos syndrome type VI.** [S. I.]: Angle Orthodontist, 2006.

BAEZA-VELASCO, C. et al. **Association between psychopathological factors and joint hypermobility syndrome in a group of undergraduates from a French university.** Montpellier: The International Journal of Psychiatry in Medicine, 2011.

BAUER, A. et al. **Identification of Two Independent COL5A1 Variants in Dogs with Ehlers-Danlos Syndrome.** Basileia: Genes, 2019.

BEIGHTON, P; SOLOMON, L; SOSKOLNE, C. L. **Articular mobility in an African population.** Witwatersrand: Annals of the Rheumatic Diseases, 1973.

BELEN'KIĬ, A. G; GALUSHKO, E. A. **Prevalence of joint hypermobility among an adult population in Moscow.** Moscou: Terapevticheskii Arkhiv, 2002.

BETTINI, E. A. et al. **Association between Pain Sensitivity, Central Sensitization, and Functional Disability in Adolescents With Joint Hypermobility.** [S. I.]: Journal of Pediatric Nursing, 2018.

BIRRELL, F. N. et al. **High Prevalence of Joint Laxity in West Africans.** [S. I.]: Rheumatology, 1994.

BOUDREAU, P. A; STEIMAN I; MIOR S. **Clinical management of benign joint hypermobility syndrome: a case series.** [S. I.]: *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 2020.

BOWEN, J. M. et al. **Ehlers–Danlos syndrome, classical type.** [S. I.]: In American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics, 2017.

BUENAVENTURA, D; CHEYNE, J; GIL, W. **Ehlers-danlos syndrome, musculocontractural variant. A case report.** Cali: Iatreia, 2016.

BULBENA, A. et al. **Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders.** [S. I.]: Lancet, 1988.

BULBENA, A. et al. **Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome.** [S. I.]: Psychiatry Res, 1993.

BULBENA, A. et al. **Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes.** [S. I.]: American Journal of Medical Genetics, 2017.

BUTT H.I. et al. **A study of joint hypermobility in school children of Rawalpindi/ Islamabad, Pakistan: Prevalence and symptomatic features.** Tehran: Journal of Research in Medical Sciences, 2014.

CAMEROTA, F. et al. **Heart rate, conduction and ultrasound abnormalities in adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type.** [S. I.]: Clinical Rheumatology, 2014.

CASTORI, M. et al. **Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients.** [S. I.]: American Journal of Medical Genetics, 2010.

CASTORI, M. et al. **Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain.** Roma: American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics, 2015.

CASTORI, M; HAKIM, A. **Contemporary approach to joint hypermobility and related disorders.** San Giovanni Rotondo: In Current Opinion in Pediatrics, 2017.

CELLETTI, C. et al. **Orthostatic Intolerance and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: Neurovegetative Dysregulation or Autonomic Failure?** Roma: BioMed Research International, 2017.

CHIARELLI, N. et al. **Transcriptome-wide expression profiling in skin fibroblasts of patients with joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type.** Lyon: PLoS ONE, 2016.

CHOPRA, P. et al. **Pain management in the Ehlers–Danlos syndromes.** [S. I.]: In American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics, 2017.

CLINCH, J. et al. **Epidemiology of generalized joint laxity (hypermobility) in fourteen-year-old children from the UK: A population-based evaluation.** [S. I.]: Arthritis and Rheumatism, 2011.

DE WANDELE, I. et al. **Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome.** [S. I.]: Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2014.

DE WANDELE, I. et al. **Orthostatic intolerance and fatigue in the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome.** [S. I.]: Rheumatology (United Kingdom), 2016.

DURÓ, J. C.; VEGA, E. **Prevalence of articular hypermobility in schoolchildren: a one-district study in Barcelona.** Barcelona: *Rheumatology*, 2000.

FIKREE, A. et al. **A prospective evaluation of undiagnosed joint hypermobility syndrome in patients with gastrointestinal symptoms.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014.

FIKREE, A. et al. **Functional gastrointestinal disorders are associated with the joint hypermobility syndrome in secondary care: A case-control study.** [S. I.]: *Neurogastroenterology and Motility*, 2015.

FIKREE, A. et al. **Gastrointestinal involvement in the Ehlers–Danlos syndromes.** [S. I.]: *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 2017.

GARCIA CAMPAYO, J. et al. **Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder: A case-control study.** [S. I.]: *Psychosomatics*, 2010.

GRAHAME, R. **Joint hypermobility and genetic collagen disorders: Are they related?** [S. I.]: *Archives of Disease in Childhood*, 1999.

GRAHAME, R; HAKIM, A. J. **Arachnodactyly--a key to diagnosing heritable disorders of connective tissue.** Londres: *Nature Reviews Rheumatology*, 2013.

HAKIM, A. J; GRAHAME, R. **Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction?** Oxford: *Rheumatology* , 2004.

HAKIM, A. et al. **Chronic fatigue in Ehlers–Danlos syndrome—Hypermobility type.** [S. I.]: *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 2017.

HAKIM, A. et al. **Cardiovascular autonomic dysfunction in Ehlers–Danlos syndrome—Hypermobility type.** [S. I.]: *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 2017.

HALL, M. et al. **The effect of the hypermobility syndrome on knee joint proprioception.** [S. I.]: *British Journal of Rheumatology*, 1995.

JOHANSSON, H; PEDERSEN, J; BERGENHEIM, M. **Peripheral afferents of the knee: their effects on central mechanisms regulating muscle stiffness, joint stability and proprioception and co-ordination.** Champaign: *Human Kinetics*, 2000.

KRAHE, A. M; ADAMS, R. D; NICHOLSON, L. L. **Features that exacerbate fatigue severity in joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome–hypermobility type.** Sidney: Disability and Rehabilitation, 2018.

KONOPINSKI, M. et al. **The effect of hypermobility on the incidence of injury in professional football: A multi-site cohort study.** Leeds: Physical Therapy in Sport, 2016.

KOZANOGLU, E. et al. **Is there any link between joint hypermobility and mitral valve prolapse in patients with fibromyalgia syndrome?** Adana: Clinical Rheumatology, 2016.

LAVALLEE, M. E; JOHNSON, P. Results of an activity survey in patients with EDS. [S. I.]: Loose Connections, 2000.

LIEIER, C. V. et al. **The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and II.** [S. I.]: Ann Intern Med, 1980.

MALHOTRA, A. et al. **Headaches in hypermobility syndromes: A pain in the neck?** [S. I.]: American Journal of Medical Genetics, 2020

MAILLARD, S; PILKINGTON, C. **Joint hypermobility and pain syndromes in children.** Singapore: In Pediatric Rheumatology: A Clinical Viewpoint, 2016.

MALFAIT, F. et al. **The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes.** [S. I.]: American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics, 2017.

MANDEL, D. et al. **Joint Hypermobility Syndrome and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (HyPOTS).** Cleveland: Biomedical Research and Clinical Practice, 2017.

MARON, B. J. et al. **Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities.** [S. I.]: Journal of the American College of Cardiology, 2005.

MARTIN-SANTOS, R. et al. **Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder.** [S. I.]: Am J Psychiatry, 1998.

MIGLIS, M. G; SCHULTZ, B; MUPPIDI, S. **Postural tachycardia in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A distinct subtype?** [S. I.]: Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2017.

MILLER, A. J. et al. **Prevalence of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in postural orthostatic tachycardia syndrome.** [S. I.]: Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2020.

MOLANDER, P. et al. **Ehlers–Danlos Syndrome and Hypermobility Syndrome Compared with Other Common Chronic Pain Diagnoses—A Study from the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation.** Linköping: Journal of Clinical Medicine, 2020.

MORRIS, S. L. et al. **Hypermobility and Musculoskeletal Pain in Adolescents.** [S. I.]: J Pediatr, 2017.

PALMER, S. et al. **Physiotherapy management of joint hypermobility syndrome - a focus group study of patient and health professional perspectives.** [S. I.]: Physiotherapy (United Kingdom), 2016.

REMVIG, L. et al. **Skin extensibility and consistency in patients with Ehlers-Danlos syndrome and benign joint hypermobility syndrome.** [S. I.]: Scandinavian Journal of Rheumatology, 2009.

REMVIG, L. et al. **Need for a consensus on the methods by which to measure joint mobility and the definition of norms for hypermobility that reflect age, gender and ethnic-dependent variation: is revision of criteria for joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type indicated?** [S. I.]: In Rheumatology (Oxford, England), 2011.

REUTER, P. R; FICHTHORN, K. R. **Prevalence of generalized joint hypermobility, musculoskeletal injuries, and chronic musculoskeletal pain among American university students.** Fort Myers: PeerJ, 2019.

ROMA, M. et al. **Postural tachycardia syndrome and other forms of orthostatic intolerance in Ehlers-Danlos syndrome.** [S. I.]: In Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2018.

RUBINI C; SHARIL I.M.H; MOHAMMAD C.M. **Ehlers-Danlos Syndrome – An Underdiagnosed Condition.** Sarawak: J Fam Med Forecast, 2019.

SANCHES, B. S. H. et al. **Anxiety and joint hypermobility association: a systematic review.** São Paulo: Revista Brasileira de Psiquiatria, 2012.

SANCHES, B. S. H. et al. **Hypermobility and joint hypermobility syndrome in Brazilian students and teachers of ballet dance.** Ribeirão Preto: *Rheumatol Int*, 2015.

SCHROEDER, E. L; LAVALLEE, M. E. **Ehlers-Danlos syndrome in athletes.** South Bend: Current Sports Medicine Reports, 2006.

SCHER, D. L. et al. **Incidence of joint hypermobility syndrome in a military population: Impact of gender and race.** El Paso: Clinical Orthopaedics and Related Research, 2010.

SEÇKIN, U. et al. **The prevalence of joint hypermobility among high school students.** [S. I.]: Rheumatol Int, 2005.

SIMMONDS, J. V; KEER, R. J. **Hypermobility and the hypermobility syndrome.** Hertfordshire: Manual Therapy, 2007.

SIMPSON, M. R. **Benign joint hypermobility syndrome: Evaluation, diagnosis, and management.** [S. I.]: Journal of the American Osteopathic Association, 2006.

SMITH, T. O. et al. **The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: A systematic review and meta-analysis.** Oxford: Rheumatology, 2014.

SOLANKI, G; SOLANKI, R. **EHLERS-DANLOS SYNDROME– AN OVERVIEW.** [S. I.]: International Journal of Biomedical and Advance Research, 2010.

SOLOMON, J. A; ABRAMS, L; LICHTENSTEIN, G. R. GI manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. [S. I.]: Am J Gastroenterol, 1996.

STILLMAN, B; TULLY, E; MCMEEKEN, J. **Knee joint mobility and position sense in healthy young adults.** Victoria: Physiotherapy, 2002.

SYX, D. et al. **Pain-related behaviors and abnormal cutaneous innervation in a murine model of classical Ehlers-Danlos syndrome.** Gante: Pain, 2020.

TAN, P. W; SONG, C; LALONDE, D. **Ehlers-Danlos syndrome associated with cleft lip and palate.** Singapura: Can J Plast Surg, 2009.

TINKLE, B; LEVY, H. P. **Symptomatic Joint Hypermobility: The Hypermobile Type of Ehlers-Danlos Syndrome and the Hypermobility Spectrum Disorders.** Indianapolis: In Medical Clinics of North America, 2019.

VOERMANS, N. C. et al. **Pain in Ehlers-Danlos Syndrome is common, severe, and associated with functional impairment.** [S. I.]: Journal of Pain and Symptom Management, 2010.

ZARATE, N. et al. **Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: Is connective tissue the missing link?** London: Neurogastroenterology and Motility, 2010.

ZIAEE, V; MORADINEJAD, M. H. **Joint hypermobility in the Iranian school students.** [S. I.]: *Pediatr Rheumatol Online J*, 2008.