



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Mateus Marino Lamari

**Análise Exploratória de Variáveis
Associadas à Hiper mobilidade Articular
Comuns à Síndrome de Ehlers-Danlos
Hiper móvel**

**São José do Rio Preto
2017**

Mateus Marino Lamari

**Análise Exploratória de Variáveis
Associadas à Hiper mobilidade Articular
Comuns a Síndrome de Ehlers-Danlos
Hiper móvel**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
São José do Rio Preto para obtenção do Título de
Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da
Saúde, Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientadora: Profa. Dra. Érika Cristina Pavarino

São José do Rio Preto
2017

Lamari, Mateus Marino
Análise Exploratória de Variáveis Associadas à
Hiper mobilidade Articular Comuns a Síndrome de Ehlers-Danlos
Hiper móvel / Mateus Marino Lamari
São José do Rio Preto, 2017
114 p.;

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José
do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientadora: Profa. Dra. Érika Cristina Pavarino

1. Síndrome de Ehlers-Danlos; 2. Hiper mobilidade Articular;
3. Instabilidade Articular; 4. Colágeno.

Mateus Marino Lamari

**Análise Exploratória de Variáveis
Associadas à Hiper mobilidade Articular
Comuns a Síndrome de Ehlers-Danlos
Hiper móvel**

**BANCA EXAMINADORA
TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE**

Presidente e Orientadora: **Profa. Dra. Érika Cristina Pavarino**

2º Examinador: **Prof. Dr.**

3º Examinador: **Prof. Dr.**

Suplentes: **Prof. Dr.**

Prof. Dr.

São José do Rio Preto, ____/____/2017

SUMÁRIO

Agradecimentos	i
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Quadro e Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
1. Introdução	1
1.1. Síndromes de Ehlers-Danlos	2
1.1.1. Aspectos Históricos das Síndromes de Ehlers-Danlos.....	3
1.2. Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo Hiper mobilidade/Síndrome de Ehlers-Danlos Hiper móvel (SED-TH/SEDh).....	6
1.2.1. Diagnóstico e Manifestações Clínicas da SED-TH/SEDh ..	8
1.3. Hiper mobilidade Articular	12
1.4. Objetivos	14
2. Casuística e Método	15
2.1. Casuística	16
2.2. Métodos	17
2.2.1. Instrumentos para Coleta de Dados	17
2.2.2. Análise Estatística	20
3. Resultados	22
4. Discussão.....	41
5. Conclusões	73
6. Referências Bibliográficas.....	75

7. Anexo.....	105
8. Apêndices.....	107

Agradecimentos

- ✓ Gostaria de agradecer a **Deus** por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades, não permitindo que eu me afastasse de meu propósito.
- ✓ À minha mãe, **Neuseli Lamari**, por sua capacidade de acreditar e investir em mim, seu cuidado e dedicação foi que deram a esperança para seguir. Sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinho nessa caminhada.
- ✓ Ao meu pai, **José Sidney Lamari**, com muito carinho e apoio, não mediu esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida, pelo incentivo e pelo apoio constante.
- ✓ À minha orientadora, **Professora Doutora Érika Cristina Pavarino**, pela paciência na orientação, pelo suporte, correções, por sanar nossas dúvidas mesmo em momentos e horários inoportunos, permitindo que eu aprendesse e atingisse meu objetivo.
- ✓ Obrigado **minha família**, que nos momentos de minha ausência dedicados ao estudo superior, sempre fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente. Exemplo para mim e para minha irmã Mariana.
- ✓ Ao **Michael Peres**, que junto, contribuiu no aprofundamento dos estudos nessa temática complexa e com exigências de atualização diária ao longo desses anos.

- ✓ Agradeço a **todos os professores** por me proporcionaram o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, pelo tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominar terão os meus eternos agradecimentos.
- ✓ A **todos os pacientes** que participaram espontaneamente deste trabalho. Por causa deles é que esta dissertação se concretizou. Vocês merecem meu eterno agradecimento.
- ✓ À **Professora Adília Sciarra**, pelo valioso auxílio nos textos e seu grande desprendimento em nos melhorar.
- ✓ Ao **projeto Gato de Botas** e todo seu corpo de funcionários, pelo apoio para desenvolvimento deste trabalho, em especial ao **Doutor José Alexandre Bastos**, à **Silvana**, **Ângela**, e principalmente aos **familiares e seus respectivos filhos**.
- ✓ À **chefia do Serviço de Fisioterapia**, pela ajuda e disponibilidade.
- ✓ À **diretoria da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)** e do **Hospital de Base** pelo incentivo e apoio para o desenvolvimento desse projeto.
- ✓ Ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP** e **seus funcionários**.
- ✓ A **toda equipe do Comitê de Ética em Pesquisa** pela pronta atenção.

- ✓ Aos **membros da banca examinadora** pela disponibilidade, sugestões e colaboração na correção dessa dissertação.
- ✓ Finalmente, gostaria de agradecer ao **Hospital de Base** por abrirem as portas para que eu pudesse realizar este sonho. Aos funcionários do **Ambulatório de Fisioterapia** que, de forma direta ou indireta, me ajudaram neste trabalho.

Lista de Figuras

Figura 1.	Ilustração do escore de Beighton na amostra total.....	24
Figura 2.	Frequências das variáveis de hipermobilidade na amostra total pelo método de Beighton.....	25
Figura 3.	Frequências das habilidades corporais de hipermóveis na amostra total.....	26
Figura 4.	Frequências da queixa de dor na amostra total.....	28
Figura 5a.	Ilustração das frequências de manifestação de sinais clínicos na amostra total.....	31
Figura 5b.	Ilustração do quadro de outros sinais importantes da Figura 5a...	32
Figura 6.	Ilustração das frequências da manifestação de sintomas na amostra total.....	34
Figura 7.	Frequências das manifestações dermatológicas na amostra total	36
Figura 8.	Frequência das manifestações neurológicas na amostra total.....	37
Figura 9.	Frequências das manifestações psicossociais na amostra total...	38
Figura 10.	Ilustração das frequências das variáveis dos critérios secundários de Brighton.....	40

Lista de Quadro e Tabelas

Quadro 1.	Critérios e parâmetros de Beighton para definir hiper mobilidade articular.....	20
Tabela 1.	Frequências absolutas e relativas da característica Hiper mobilidade Articular pelo escore de Beighton na amostra total.....	23
Tabela 2.	Frequências absolutas e relativas das variáveis de Beighton na amostra total.....	25
Tabela 3.	Frequências absolutas e relativas de habilidades corporais na amostra total.....	26
Tabela 4.	Frequências absolutas e relativas da variável dor na amostra total.....	28
Tabela 5.	Frequências absolutas e relativas de manifestação de sinais na amostra total.....	30
Tabela 6.	Frequências absolutas e relativas de manifestação de sintomas na amostra total.....	33
Tabela 7.	Frequências absolutas e relativas de manifestações dermatológicas na amostra total.....	35
Tabela 8.	Frequências absolutas e relativas de manifestações neurológicas na amostra total.....	36
Tabela 9.	Frequências absolutas e relativas de manifestações psicossociais na amostra total.....	37
Tabela 10.	Frequências absolutas e relativas das variáveis dos critérios secundários de Brighton na amostra total.....	39

Lista de Abreviaturas e Símbolos

ATM	- Articulação Temporomandibular
FAT	- Flexão anterior de tronco
HA	- Hiper mobilidade Articular
HAG	- Hiper mobilidade Articular Generalizada
MMII	- Membros inferiores
SED	- Síndrome de Ehlers-Danlos
SED III	- Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo III
SEDh	- Síndrome de Ehlers-Danlos Hiper móvel
SEDs	- Síndromes de Ehlers-Danlos
SED-TH	- Síndrome de Ehlers-Danlos, Tipo Hiper mobilidade
SED-TH/SEDh	- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiper mobilidade/ Síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvel
SHA	- Síndrome da Hiper mobilidade Articular
STPO	- Síndrome da Taquicardia Postural Ortostática
TEH	- Transtornos do Espectro de Hiper mobilidade
TNXB	- Tenascin X

Introdução: A Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo Hiper mobilidade ou Síndrome de Ehlers-Danlos Hiper móvel (SED-TH/SEDh) é o único tipo de SED sem causa confirmada, predispõe a afecções musculoesqueléticas e extraesqueléticas, é multisistêmica, com variabilidades clínicas que afetam a pele, ligamentos, articulações, vasos sanguíneos e órgãos internos. Representa 80-90% dos casos de SEDs, sendo o distúrbio hereditário sistêmico do tecido conjuntivo mais comum em humanos. A maioria de suas manifestações clínicas está associada com a hiper mobilidade articular (HA) que geralmente é negligenciada e considerada pela maioria dos profissionais da saúde como habilidade inofensiva em função do desconhecimento.

Objetivos: Verificar a frequência da HA em uma amostra de crianças e adolescentes, caracterizar a amostra em função das habilidades corporais, dos sinais e sintomas clínicos como os ortopédicos, dermatológicos, neurológicos, psicosociais, gastrointestinais, bucomaxilofaciais e otorrinolaringológicas e identificar variáveis associadas à HA comuns a síndrome de SED-TH/SEDh.

Casística e Método: Trata-se de um estudo transversal com uma amostra de 57 crianças e adolescentes, entre cinco e 16 anos de idade de ambos os sexos, em assistência multiprofissional no ambulatório de HA e SED do Hospital de Base de São José do Rio Preto e na Unidade Projeto Gato de Botas, em parceria com a Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. A coleta de dados foi realizada no período de maio 2016 a fevereiro de 2017, por aplicação de um questionário e análises pelos escores de Beighton para caracterizar HA e suas associações, como também pelos

critérios de Brighton para verificar as variáveis comuns a estes critérios. Os dados foram tabulados e interpretados por análise estatística descritiva a partir dos cálculos de medidas de tendência central, de dispersão e contagens de frequências no Programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) Software versão 24. **Resultados:** A análise de Brighton mostrou um escore ≥ 4 para a HA na maioria da amostra (89,5%), com predomínio nos membros superiores. As habilidades corporais com maior frequência foram a capacidade de sentar na posição “W” e de utilizar de apoio atípico da caneta para a escrita. Dentre as manifestações clínicas mais prevalentes destacam-se dor musculoesqueléticas (70,2%), alterações pele (84,2%), alterações estruturais nos pés (54,0%) e na face (84,2%), distúrbio do sono (42,1%), fadiga (28,1%), disfunção gastrointestinal (38,6%), manifestações psicossociais (36,8%) e neurológicas (40,3%). Aproximadamente a metade da amostra dos indivíduos avaliados (43,7%) preencheu os critérios principais de Brighton para o diagnóstico de SED-TH/SEDh. **Conclusão:** A HA e as manifestações sistêmicas musculoesqueléticas e extraesqueléticas são características frequentes em crianças e adolescentes e aproximadamente a metade preenche os critérios para SED-TH/SEDh. Assim, caracterizar crianças e adolescentes com articulações hipermóveis e identificar precocemente a manifestação de sinais e sintomas comuns à SED-TH/SEDh e outras manifestações é de extrema importância para intervenção precoce.

Palavras-Chave: 1. Síndrome de Ehlers-Danlos; 2. Hiper mobilidade Articular; 3. Instabilidade Articular; 4. Colágeno.

Introduction: Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility or Ehlers-Danlos Hypermobile Syndrome (EDS-HT/hEDS) is the only type of EDS with no confirmed cause, predisposing to musculoskeletal and extraskeletal affections. It is multisystemic with clinical variability affecting skin, ligaments, joints, blood vessels and internal organs. It accounts for 80-90% of the cases of EDSs, being the systemic hereditary disorder of connective tissue more common in humans. Most of its clinical manifestations are associated with joint hypermobility (JH), which is generally neglected and considered as a harmless ability by most health professionals due to their lack of knowledge. **Objectives:** In a sample of children and adolescents, to determine the frequency of JH in a sample of children and adolescents, to characterize the sample according to body abilities, clinical signs and symptoms such as orthopedic, dermatological, neurological, psychosocial, gastrointestinal, bucomaxillofacial and otorhinolaryngological, and to identify variables associated with JH common to EDS-HT/hEDS syndrome. **Casuistic and Methods:** This is a cross-sectional study with a sample of 57 children and adolescents, between five and 16 years of age, both sexes, undergoing to multiprofessional care at the JH and EDS outpatient clinic of Hospital de Base of São José do Rio Preto and in the *Gato de Botas* Unit-Project in partnership with the Medical School of São José do Rio Preto - FAMERP. Data collection was performed from May 2016 to February 2017, by application of a questionnaire and analyzes by Beighton scores to characterize JH and its associations, as well as the Brighton criteria to verify the variables

common to these criteria. Data were tabulated and interpreted by descriptive statistical analysis from the calculations of measures of central tendency, dispersion and frequency counts in the Statistical Package for Social Science (SPSS) Program, Software version 24. **Results:** Brighton's analysis showed a score ≥ 4 for JH in the majority of the sample (89.5%), mainly in the upper limbs. The ability to sit in "W" position and to use atypical pen support for writing were the body skills with higher frequency. Among the most prevalent clinical manifestations were musculoskeletal pain (70.2%), skin alterations (84.2%), structural changes in the feet (54.0%) and in the face (84.2%), sleep disorder (42.1%), fatigue (28.1%), gastrointestinal dysfunction (38.6%), psychosocial (36.8%) and neurological (40.3%) manifestations. Approximately half of the sample of the evaluated individuals (43.7%) fulfilled Brighton's main criteria for the diagnosis of EDS-HT/hEDS. **Conclusion:** JH and musculoskeletal and extraskelatal systemic manifestations are frequent characteristics in children and adolescents, and approximately half meet the criteria for EDS-HT/hEDS. Thus, characterizing children and adolescents with JH and early identification of signs and symptoms common to EDS-HT/hEDS and other manifestations is extremely important for early intervention.

Key-words: 1. Ehlers-Danlos Syndrome; 2. Joint Hypermobility; 3. Joint Instability; 4. Collagen.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Síndromes de Ehlers-Danlos

As Síndromes de Ehlers-Danlos (SEDs) compreendem um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de doenças do tecido conjuntivo,⁽¹⁾ caracterizadas por hiperextensibilidade da pele, retardo na cicatrização de feridas de natureza atrófica, hipermobilidade articular, facilidade de contusões e fragilidade generalizada do tecido conjuntivo, que compreendem manifestações clínicas presentes em vários níveis, em cada subtipo desta condição.^(2,3) As SEDs ocorrem por alterações em genes que codificam colágeno ou enzimas modificadoras do colágeno que geram outras afecções, com destaque para a hipermobilidade articular generalizada (HAG), instabilidades articulares e dor. Têm manifestações multissistêmicas e variabilidades clínicas que afetam a pele, ligamentos, articulações, vasos sanguíneos e órgãos internos.⁽⁴⁾ Segundo Hamonet *et al.*,⁽⁵⁾ a prática clínica revela uma elevada frequência das SEDs, porém Steinmann *et al.*⁽⁶⁾ reportaram uma prevalência mínima de 1/5.000 para todos os tipos de SEDs.

O diagnóstico nas Síndromes de Ehlers-Danlos começa com o reconhecimento dos sinais e sintomas da hipermobilidade global e encaminhamentos adequados dos pacientes. As SEDs resultam em uma tendência para o desgaste prematuro de todas as principais articulações do corpo e a instabilidade das articulações dolorosas geralmente responde ao tratamento conservador.⁽⁷⁾ O tratamento bem-sucedido dos pacientes com

SEDs requer que os cuidadores tenham um amplo conhecimento de anatomia e fisiologia, bem como opções de tratamento, incluindo cirurgia e recursos extensivos em termos de testes diagnósticos, fisioterapia e consulta / coordenação de tratamento com profissionais experientes.⁽⁸⁾

A triagem adequada e a precisão na identificação de pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos é importante para que os mesmos iniciem o tratamento musculoesquelético apropriado e para que as famílias recebam suporte para lidar com suas preocupações.⁽⁷⁾

1.1.1. Aspectos Históricos das Síndromes de Ehlers-Danlos

Hippocrates descrevia em seus escritos "Airs, Waters and Places", que os povos Citas (Scythians), de forma especial, os nômades, que habitavam uma região que na atualidade faz parte da Ucrânia e Eslováquia (Crimeia), tinham articulações frouxas e cicatrizes múltiplas. Também apresentavam membros elásticos, ombros e cotovelos frouxos, de forma que eram incapazes de puxar a corda do arco e lançar dardos com arremessos como seus inimigos que alcançavam até uma distância de 500 metros. No entanto, essa condição permitia serem hábeis cavaleiros, pois podiam envolver suas pernas e pés em torno do ventre do cavalo com uma habilidade que seus inimigos não tinham. Na época, acreditava-se que as cicatrizes teriam sido causadas por cauterizações, aplicadas na tentativa de endurecer as articulações.^(9,10)

A primeira descrição parcial da síndrome foi realizada pelo cirurgião holandês, Job Janszoon van Meek'ren, no ano de 1657, que descreve um

adolescente com extrema hiperextensibilidade da pele.^(6,11) Histórico recente do ano de 2016⁽¹¹⁾ cita que Gould e Pyle (1897) em seu livro "Anomalias e curiosidades da medicina" menciona um homem de Budapeste, sob nome de "Elastic-Skin man", que exibia um estiramento importante da pele do corpo inteiro. O pintor belga Peter Rubens expressa em sua obra "As Três Graças" (1638-1640; Prado, Madrid) sinais sugestivos da síndrome que incluem hiperextensão das articulações metacarpianas, hiperflexão dos pés e hiperlordose. Os sucessos musicais de Paganini foram atribuídos à sua extrema mobilidade das mãos no século XVIII.⁽¹²⁾

Em 1891, o dermatologista russo Alexander Nikolayev Tschernogobow, apresentou dois pacientes à Sociedade de Dermatologia e Venereologia em Moscou. O primeiro, jovem de 17 anos de idade, tinha luxações repetidas, nódulos na pele frágil e hiperextensível, muitas cicatrizes por traumas comuns, dificuldades de cicatrização e pseudotumores moluscoides. O outro, uma paciente de 57 anos de idade, havia sido submetida à cirurgia de vários tumores e apresentava problemas graves de cicatrização.⁽¹¹⁾

A SED foi originalmente descrita por Edvard Ehlers na Dinamarca em 1898 e Henri-Alexandre Danlos, em Paris, 1908. Ambos publicaram estudos de casos individuais nos quais o fator comum era frouxidão dos ligamentos, levando à HA e hiperextensibilidade da pele. A escolha do nome desta doença epônima foi feita por Parkes Weber, médico de Londres na década de 1930. Entretanto, a primeira descrição de SED, realizada em 1891 pelo dermatologista Alexander Nikolayev Tschernogobow, continua a ser uma das melhores descrições de SED na literatura.⁽¹³⁾

A HA, característica marcante da SED, aparece pela primeira vez na literatura reumatológica como importante entidade clínica em 1967 quando Kirk, Ansell e Bywaters descreveram a Síndrome da Hiper mobilidade Articular (SHA). Cinquenta anos depois, a síndrome é melhor compreendida, com maior espectro de reconhecimento e sua natureza multissistêmica, documentada de forma mais ampla. Uma das dificuldades encontrada nesse período foi a falta de critérios válidos para o diagnóstico da síndrome. Em 1986, a Nosologia de Berlin, publicada em 1988, apresenta critérios diagnósticos para as principais doenças relacionadas aos tecidos conjuntivos, inclusive as SEDs.⁽¹⁴⁾

Em 1997, em Villefranche-sur-Mer, na França realizou-se uma revisão e propôs-se uma nova nosologia que classificou as SEDs em seis subtipos, onde a então SHA passa a ser reconhecida como Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo Hiper mobilidade (SHA/SED-TH).⁽¹⁵⁾

Nas últimas duas décadas, a Nosologia de Villefranche foi amplamente utilizada como padrão para o diagnóstico clínico de SED. Para a maioria destes subtipos, as mutações foram identificadas em genes codificadores de colágeno, ou em genes que codificam enzimas modificadoras de colágeno. Desde a sua publicação em 1998, foi descrito um espectro completo de subtipos de SEDs e as mutações foram identificadas numa série de novos genes. O Consórcio Internacional de SED, realizado no ano de 2017, propôs uma classificação que reconhece 13 subtipos e para cada um dos subtipos há critérios clínicos, que são sugestivos para diagnóstico de uma vasta heterogeneidade genética e variabilidade fenotípica dos subtipos das SEDs com sobreposição clínica entre eles e também com outras Desordens

Hereditárias do Tecido Conjuntivo (DHTC), assim, o diagnóstico definitivo de todos os subtipos de SED, exceto a SED hipermóvel (SED-TH/SEDh), baseia-se na confirmação molecular com identificação de variante (s) genética (s) causativa (s) dos transtornos da hipermobilidade.⁽³⁾

Vale salientar que historicamente a SED-TH/SEDh, a forma mais comum das SEDs, recebeu várias denominações, que incluíram a Síndrome da Hipermobilidade Articular (SHA), Síndrome de Ehlers-Danlos, Tipo Hipermobilidade (SED-TH), SED Tipo III (SED III) e Síndrome de Ehlers-Danlos Hipermóvel (SEDh) pela nova nosologia das Síndromes de Ehlers-Danlos.⁽³⁾ Neste estudo, será utilizada a denominação Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo Hipermobilidade/Síndrome de Ehlers-Danlos Hipermóvel (SED-TH/SEDh).

1.2. Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo Hipermobilidade/Síndrome de Ehlers-Danlos Hipermóvel (SED-TH/SEDh)

A SED-TH/SEDh é um um distúrbio hereditário do tecido conjuntivo, autossômico dominante, com outros padrões de hereditariedade raramente vistos em algumas famílias.⁽¹⁶⁾ É fenotipicamente e presumivelmente um distúrbio genético heterogêneo,^(17,18) que afeta a formação do colágeno, com uma minoria dos casos reportados devido à haploinsuficiência do Tenascin X (TNXB), não penetrante em homens.⁽¹⁹⁾ Presume-se que os determinantes genéticos de SED-TH/SEDh também são suscetíveis ao colágeno,⁽²⁰⁾ com manifestações pleiotrópicas, condição em que um único gene controla diversas

características do fenótipo, como múltiplos efeitos que muitas vezes não estão relacionadas.⁽²¹⁾

A SED-TH/SEDh apresenta predomínio no sexo feminino e é o único tipo de SED cuja a base molecular é desconhecida,⁽²²⁾ predispõe a afecções musculoesqueléticas e extraesqueléticas,^(8,23-26) é multisistêmica, com variabilidades clínicas que afetam a pele, ligamentos, articulações, vasos sanguíneos e órgãos internos.⁽⁴⁾ Há manifestações musculoesqueléticas primárias e várias outras concomitantes como dor, fadiga, ortostase, distúrbios do sono, ansiedade, e uma baixa qualidade de vida.⁽²⁷⁾

Considerando que Steinmann *et al.*⁽⁶⁾ reportaram uma prevalência mínima de 1/5.000 para todos os tipos de SED e que a SED-TH/SEDh representa 80-90% dos casos de SEDs, a prevalência presumida não é muito menor que 1/5,000. Uma prevalência maior ainda, de 7,5/1.000 até 20/1.000, foi proposta para a HAG “sintomática”, considerando que apenas cerca de 10% dos indivíduos com HAG podem desenvolver sintomas relacionados durante a vida.⁽²⁸⁾

A SED-TH/SEDh é o distúrbio hereditário sistêmico do tecido conjuntivo mais comum em humanos, com 10 milhões de afetados no Reino Unido, 10 milhões nos EUA, 17 milhões na Europa e 255 milhões ao redor do mundo.⁽²⁹⁾ Assim, é prevalente na população em geral, com expressão fenotípica variável, mesmo dentro das famílias, condição de desafio para o diagnóstico.⁽⁴⁾

1.2.1. Diagnóstico e manifestações clínicas da SED-TH/SEDh

O diagnóstico de SED-TH/SEDh é clínico e com base nos critérios de diagnóstico amplamente aceitos, juntamente com a exclusão de outras desordens hereditárias do tecido conjuntivo parcialmente sobrepostos. Nenhum achado instrumental, histopatológico / ultraestrutural e molecular é considerado patognomônico de SED-TH/SEDh. Portanto, não existe um teste de laboratório suficientemente confiável para a confirmação do diagnóstico.⁽³⁰⁾

Clinicamente, o diagnóstico da SED-TH/SEDh se confirma pelos critérios de Brighton⁽¹⁴⁾ para aqueles com 16 anos ou mais e, recentemente, foi estabelecida nova nosologia que propõe a denominação “Síndrome de Ehlers-Danlos Hiper móvel – SED-TH/SEDh”, que atende a amplos critérios e a amplitude de manifestações sistêmicas associadas a hiper mobilidade.⁽³⁾

A SED-TH/SEDh pode ter manifestações sistêmicas da boca ao ânus, algumas das quais são benignas e outras podem ser letais. Seus sinais e sintomas são classificados em musculoesqueléticos e extraesqueléticos.^(8,23-26,30-32) Dentre as manifestações clínicas destacam-se a flacidez do tecido musculoesquelético, dor nas articulações e na coluna vertebral não-inflamatória, luxações, lesões dos tecidos moles e problemas com estruturas de apoio, como o assoalho pélvico.⁽³³⁾

Outros estudos referentes às afecções associadas à hiper mobilidade articular e a SED-TH/SEDh, incluem fadiga, cefaleia, escoliose, pés planos, hipotonia, disfunções proprioceptivas, síndrome hemorrágica, disautonomia, distonia e distúrbios digestivos e vésico-esfincterianos, respiratórios, dentais,

otorrinolaringológicos, oftalmológicos, ginecológicos, obstétricos e cognitivos.⁽³⁴⁻⁴⁰⁾ Os transtornos do tipo esquizofrenia e perturbações do desenvolvimento neurológico, estão também associados com a hiper mobilidade articular.^(41,42)

As crianças com SED-TH/SEDh podem evoluir para deficiências como resultado de aumento da hiper mobilidade articular, que se iniciam pelas queixas de dor,⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ deficit da propriocepção,^(46,47) instabilidade articular,⁽⁴⁸⁾ luxações e subluxações articulares e nevralgia,⁽⁴⁹⁾ fatores extraarticulares,^(18,50) sintomas psicológicos,^(48,51) no padrão de marcha e na aptidão física^(50,52,53) e nas atividades recreativas,^(47,54,55) com problemas psicológicos e físicos.⁽⁴⁵⁾

Na SED-TH/SEDh destacam-se as manifestações dermatológicas, uma vez que a pele é diferente da pele normal, a textura é macia, sedosa ou aveludada ao toque, é hiperextensível e frágil, pode ser semi-transparente;⁽²⁰⁾ a cicatrização pode ser comprometida, com estrias atrofiadas^(56,57) e poderão ocorrer distensibilidades que se manifestam como hérnias⁽⁵⁸⁾ ou fraqueza do assoalho pélvico.⁽⁵⁹⁾

Manifestações cardiovasculares foram evidenciadas em vários estudos, os quais mostraram que existe uma frequência de 28-67% de prolapso da valva mitral (PVM) em pacientes com SED-TH/SEDh.⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾ Também pode ocorrer a síndrome da taquicardia postural ortostática (STPO), a síndrome da fadiga crônica, intolerância ortostática,⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ sintomas de disautonomia sistêmica,^(16,68) com destaque na prevalência para a disfunção neurogênica simpática.⁽⁶⁹⁾

Ao se considerar as consequências gastrointestinais na SED-TH/SEDh, estudos mostraram o envolvimento gastrointestinal com manifestações

funcionais e morfológicas significativas,⁽⁷⁰⁾ com destaque para a constipação de forma incapacitantes em qualquer idade.^(17,45,71) São observadas ainda, a incontinência urinária e infecções no trato urinário em pacientes com SED-TH/SEDh.^(59,72-77)

A disfunção psicológica e problemas emocionais, incluindo depressão, ansiedade, transtorno afetivo, baixa autoconfiança, pensamentos negativos, desesperança e desespero, são comuns em pacientes com SED.⁽⁷⁸⁻⁸⁶⁾

Indivíduos com hipermobilidade também apresentam maior frequência de manifestações bucomaxilares como hipermobilidade temporomandibular (HTM) associada à disfunção temporomandibular (DTM),⁽⁸⁷⁾ aumento de sons nas articulações temporomandibulares com dor local e/ou dores de cabeça, luxações, bruxismo^(88,89) periodontite,⁽⁹⁰⁾ dificuldade com anestesia durante procedimentos dentários,^(91,92) dentes com uma morfologia alterada; hipoplasia do esmalte e fratura nos dentes.^(93,94)

Manifestações neurológicas também são observadas nas crianças com hipermobilidade, como distúrbio de desenvolvimento de coordenação, habilidades motoras finas e grossas,^(43,52,95) déficit de atenção, hiperatividade e dispraxia,^(41,42) como também a fadiga, tontura, desmaios, síncope, e problemas de memória e concentração,⁽⁶⁹⁾ com destaque para a dor de cabeça na SED-TH/SEDh.^(5,70,96-102)

As queixas musculoesqueléticas na SED-TH/SEDh poderão se manifestar com dor nas articulações de origem não inflamatória e/ou dor espinal, com instabilidade articular e conseqüente luxação ou subluxação em articulações periféricas, bem como articulações centrais, incluindo as articulações

temporomandibulares, sacroilíacas e do quadril, com alto potencial de incapacidade.^(37,103)

Manifestações ortopédicas comumente encontradas nos pacientes com SED-TH/SEDh incluem as alterações posturais como a cifose postural,^(8,104) a escoliose,^(38,43,105-107) pés planos,⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾ hiperextensão dos joelhos,⁽¹¹²⁾ artralgias,^(43,113-116) e nevralgia.^(7,49)

A frouxidão articular, pode causar danos à saúde física da criança,^(113,117,118) seguida de consequentes processos degenerativos,⁽¹¹⁹⁾ diminuição da força muscular, da resistência e com a qualidade de vida prejudicada.⁽⁴⁰⁾

Queixa de dor é uma frequente reclamação entre os pacientes que são diagnosticados com SED-TH/SEDh,^(5,70,97,100) sendo a principal queixa, com cronicidade e consequências na qualidade de vida,⁽⁸¹⁾ com destaque para as dores de cabeça, que são frequentes e variam em tipo e em gravidade⁽⁹⁷⁻¹⁰²⁾ e contribuem para a incapacidade.^(83,120-124) Voermans *et al.*,^(100,125-128) observaram que na criança a apresentação clínica da HA e dor é variável⁽⁴⁰⁾ e corpo inteiro é descrito como doloroso desde a primeira infância.⁽³⁴⁾

A fadiga na SED-TH/SEDh é multifatorial e presente na maioria desses pacientes; se manifesta com sensação persistente de cansaço, falta de energia e sensação de exaustão, com prejuízo para a concentração,⁽¹²⁷⁾ com fatores contribuintes como dor, distúrbios do sono, disautonomia, medicações e/ou alergias.^(18,23,25,48,87,125,129-134)

Pacientes com SED-TH/SEDh relatam problemas para dormir, incluindo insônia e sono não reparador,^(16,100,135) e vários outros fatores também podem

interferir no sono nessa população, incluindo dor, disautonomia, e medicações.⁽¹²⁵⁾ Fibromialgia também é uma concomitante comum^(136,137) e é fortemente associada com distúrbios do sono, incluindo arquitetura anormal do sono.^(138,139)

1.3. Hiper mobilidade Articular

Hiper mobilidade articular (HA) representa o extremo do espectro normal da amplitude de movimento ou condição para um grupo de desordens hereditárias do tecido conjuntivo, que sofre influência da idade, do sexo e da etnia. Tem distribuição Gaussiana no espectro da amplitude de movimento fisiológico e também considerada como um desvio da normalidade.^(14,140-143) Os indivíduos com HA podem apresentar dor,^(144,145) fadiga, disfunção miccional,^(76,146) dentre outras manifestações,^(32,37,43,52,96) raramente diagnosticadas⁽¹⁴⁷⁾ e consideradas pela maioria dos profissionais como habilidade inofensiva.⁽¹⁴⁸⁾

A HA é definida pelo escore de Beighton⁽¹⁴⁹⁾ e, recentemente, realizou-se ampla revisão na abordagem da HA e foram criados os Transtornos do Espectro de Hiper mobilidade (TEH) para reconhecer a continuidade da HA quando assintomática ou sintomática, relevar sua localização, como periférica, localizada ou generalizada, assim como quando incluso dentre os critérios para a SED-TH/SEDh.⁽³⁾

A manifestação sintomática da HA pode ocorrer na infância ou na adolescência junto a outros sintomas, mas não é bem reconhecida,^(127,150,151)

sendo condição de dor musculoesquelética comum e predisposição ao trauma.^(21,37)

Hipermobilidade articular generalizada (HAG) é relativamente comum, sua prevalência varia consideravelmente com a idade, sexo e etnia da população, ocorrendo de 2-57% nas diferentes populações.⁽¹⁵²⁾ É comum na infância,^(32,153-156) com frequência entre 8 a 39% nas crianças em idade escolar,⁽¹⁵⁷⁾ 64,6% nas crianças em idade pré escolar,⁽¹⁵⁴⁾ e em 41% nas crianças e adolescentes.⁽¹⁵⁶⁾ É mais frequente em mulheres e crianças e em asiáticos, seguida de negros e brancos, tende a aumentar em mulheres e diminuir em homens.⁽¹⁵⁸⁾ e poderá estar associada à manifestações sistêmicas. No entanto, em função do desconhecimento, a hipermobilidade articular geralmente é negligenciada.^(147,148)

O alívio da dor é um objetivo dos pacientes e o uso de medicamentos para dor crônica tem algum sucesso, porém pouco eficazes para a maioria;⁽¹⁵⁹⁾ as opções não cirúrgicas devem ser esgotadas antes de recomendar cirurgia.^(49,160)

Crianças e adolescentes com hipermobilidade articular e manifestações sistêmicas que caracterizam a SED-TH/SEDh, com sintomas complexos frequentemente presentes, são desafiantes para o gerenciamento efetivo dos terapeutas, sendo a assistência fisioterapêutica reconhecida no seu papel central pela gestão de indivíduos com desordens relacionadas à hipermobilidade na equipe multidisciplinar.^(12,45,116,161,162)

1.4. Objetivos

Geral:

Identificar a manifestação de sinais e sintomas clínicos e as variáveis comuns à SEDh em crianças e adolescentes com articulações hipermóveis.

Específicos:

1. Verificar a frequência absoluta e relativa da característica de hipermobilidade articular pelo escore de Beighton na amostra total, assim como de cada uma de suas variáveis;
2. Caracterizar a amostra em função das habilidades corporais;
3. Caracterizar a amostra em função das manifestações de sinais e sintomas clínicos;
4. Analisar a amostra total pelos critérios de Brighton e verificar as variáveis associadas à hipermobilidade articular e comuns à SED-TH/SEDh.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1. Casuística

De acordo com as Normas Regulamentares de Pesquisa em Seres Humanos, Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), parecer nº 786.990 (Anexo 1). A coleta de dados foi realizada após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos responsáveis legais dos participantes do estudo, os quais foram informados das características do estudo (Apêndice 1).

Trata-se de um estudo transversal com uma amostra de crianças e adolescentes entre cinco e 16 anos de idade de ambos os sexos, com altura média de 1,42m (DP=0,16) e peso corporal de 42,25kg (DP=20,82), dos quais 23 (40,35%) encontravam-se em assistência multiprofissional no ambulatório de HA e SED do Hospital de Base de São José do Rio Preto e 34 (59,65%) na Unidade Projeto Gato de Botas, em parceria com a Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

Foram adotados como critérios de inclusão aqueles que apresentaram a pontuação pela análise de Beighton e em condição física de manter-se na postura ereta estática sem apoio por aproximadamente 15 minutos, tempo mínimo necessário para a realização da coleta. Foram excluídos aqueles que apresentaram sequelas de fraturas ou outros traumatismos no aparelho

locomotor e outras doenças associadas que prejudicassem a aplicação dos métodos.

2.2. Métodos

2.2.1. Instrumentos para Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada pelo pesquisador, no período de maio 2016 a fevereiro de 2017, pela aplicação de instrumentos elaborados pelo mesmo para registro dos dados. Os dados foram obtidos por informações dos pais ou responsáveis e pelo próprio participante (Apêndice 2).

Foi realizada a análise pelos escores de Beighton para caracterizar HA e suas associações, como também pelos critérios de Brighton para verificar as variáveis comuns a estes critérios e caracterizar a amostra total em função das afecções identificadas. O Quadro 1 apresenta o método e os parâmetros de Beighton *et al.*⁽¹⁴⁹⁾ para definir a característica hiper mobilidade articular; o instrumento para a coletada desses dados consta do Apêndice 2. Os critérios de Brighton⁽¹⁴⁾ utilizados para a identificação da SED-TH/SEDh, constam do Apêndice 3 e um questionário com dados de identificação dos indivíduos e investigação de sinais e sintomas consta do Apêndice 4.

- ***Análise da Hiper mobilidade Articular Generalizada pelo Método de Beighton***

O escore de Beighton consiste em quatro testes bilaterais e um teste, incluindo a região inferior das costas e extremidades inferiores, pela avaliação da oposição do primeiro dedo, extensão do quinto dedo, extensão do cotovelo, extensão do joelho e flexão anterior do tronco, com escores que variam de 0 a 9.

A mobilidade articular foi avaliada nas articulações de cinco regiões corporais: 5º dedo da mão, punho, cotovelo, joelho e tronco, utilizando-se o método de Beighton *et al.*⁽¹⁵⁾ A obtenção dos valores angulares e as análises bilaterais, com exceção da variável coluna vertebral, foram realizadas com a utilização do goniômetro. Os dados e escores foram registrados em uma ficha que consta do Apêndice 4.

A mobilidade articular foi avaliada de acordo com as pontuações propostas por Beighton *et al.*⁽¹⁵⁾ Cada resultado positivo foi pontuado (considerado cada lado do corpo) e, pontuação de quatro ou mais pontos foi considerada indicativa de hiper mobilidade. Foram avaliadas a extensão passiva do quinto dedo, a oposição do polegar no antebraço, a extensão ativa do cotovelo e do joelho e a flexão anterior ativa do tronco com extensão passiva dos joelhos, com as mãos espalmadas no chão.

A hiperextensão passiva do quinto dedo foi definida como presente quando o ângulo foi maior que 90°. A medida do ângulo foi obtida colocando um dispositivo de medição de ângulo (goniômetro) e a mão sobre uma

superfície plana, o dedo foi passivamente estendido da superfície com o suporte da falange medial e distal até a resistência ser observada. O ângulo formado por dedo e mão foi registrado.

A hipereflexão do pulso foi definida pelo toque do polegar no antebraço. O polegar foi esticado passivamente pelo examinador para a parte flexora do antebraço, com o antebraço estendido.

A hiperextensão ativa do cotovelo foi definida como presente quando o ângulo era maior que 10° . A medida do ângulo foi obtida com o braço e o antebraço passivamente estendidos na posição supina e inclinando a mão para trás. O goniômetro foi colocado ao lado da mão com o eixo alinhado em paralelo ao eixo do cotovelo.

A hiperextensão ativa do joelho foi definida como presente quando o ângulo era maior que 10° . A medida do ângulo foi obtida com o joelho estendido ativamente. A criança foi colocada em posição ortostática, com os pés fechados lado a lado. O goniômetro foi colocado ao lado do joelho com o eixo colocado paralelo ao eixo da articulação do joelho.

A flexão anterior do tronco foi avaliada com a criança na posição ortostática, com os joelhos passivamente estendidos, seguido de flexão anterior do tronco. A hipermobilidade foi definida como presente quando a criança tocava o chão com as mãos espalmadas.

Quadro 1. Critérios e parâmetros de Beighton para definir hiper mobilidade articular.

Articulação	Variável	Definição de Hiper mobilidade
1. <i>Metacarpo - Falangiana Do 5º Dedo</i>	<i>Extensão Passiva</i>	<i>Ângulos > 90º</i>
2. <i>Punho</i>	<i>Aposição Passiva do Polegar ao Antebraço</i>	<i>Toque do polegar à região flexora ao antebraço</i>
3. <i>Cotovelo</i>	<i>Extensão Ativa</i>	<i>Ângulo > 10º</i>
4. <i>Joelho</i>	<i>Extensão Ativa</i>	<i>Ângulo > 10º</i>
5. <i>Coluna Vertebral</i>	<i>FAT ativa</i>	<i>Toque das mãos espalmadas no solo com MMII estendidos passivamente)</i>

FAT: flexão anterior ativa do tronco; MMII: membros inferiores.

- ***Análise pelos critérios de Brighton***

O grupo foi analisado segundo os critérios de Brighton para identificação das variáveis presentes na SED-TH/SEDh (Apêndice 3). O diagnóstico de SED-TH/SEDh ocorre pela presença dos critérios principais ou de um deles e dois critérios secundários, ou quatro critérios secundários, ou de dois critérios secundários e um parente de primeiro grau afetado. Devem ser excluídas outras doenças hereditárias do conjuntivo.

2.2.2. Análise Estatística

Utilizou-se processo de validação por dupla digitação em planilhas do aplicativo Microsoft Excel. Uma vez corrigidos os erros de digitação, os dados

foram exportados e analisados no Programa Statistical Package for Social Science (SPSS) Software versão 24.

Os dados foram tabulados e interpretados por análise estatística descritiva. A análise descritiva dos dados foi realizada a partir dos cálculos de medidas de tendência central, de dispersão e contagens de frequências.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

A característica de Hiper mobilidade Articular Generalizada (HAG) pelo escore de Beighton na amostra total mostrou que o escore 4 foi o mais frequente, observado em 45,61% dos indivíduos, seguido pelos escore 6 observado em 21,05%, escore 2 em 10,52%, escores 7 e 8 em 8,80% e escore 5 em 5,26% (Tabela 1 e Figura 1). Quando considerada a frequência do escore ≥ 4 na amostra total de hipermóveis, a maioria dos indivíduos (89,48%) agrupou-se neste nível, seguidos do escore ≥ 5 (43,87%), ≥ 6 (38,61%), ≥ 7 (17,56%) e ≥ 8 (7,78%).

Tabela 1. Frequências absolutas e relativas da característica Hiper mobilidade Articular pelo escore de Beighton na amostra total.

Escore total	Valor absoluto	%
4	26	45,61%
6	12	21,05%
2	6	10,52%
7	5	8,80%
8	5	8,80%
5	3	5,26%
Total	57	100,0%

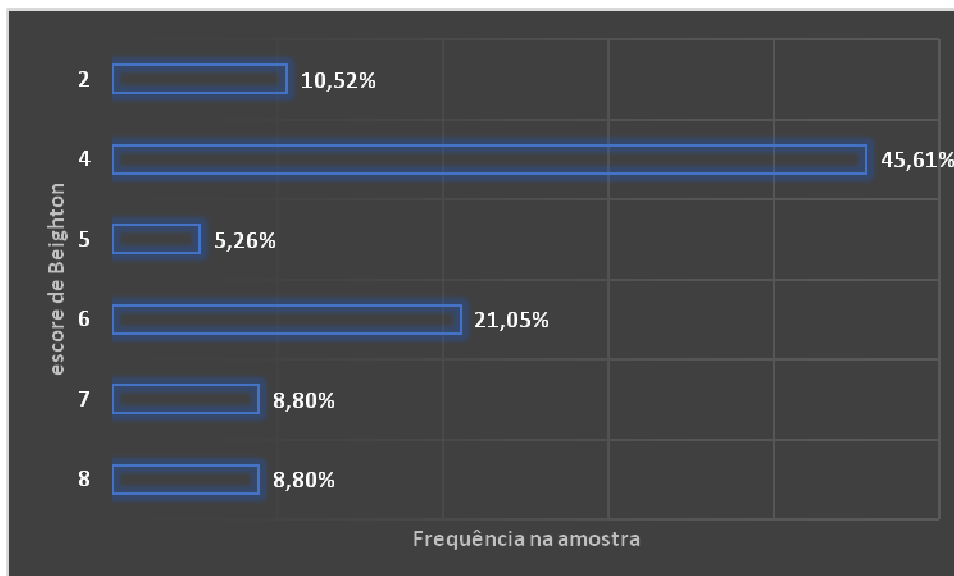


Figura 1. Ilustração do escore de Beighton na amostra total.

A análise da frequência das variáveis que constituem os escores de Beighton mostrou que hiperextensão do 5º dedo $>90^\circ$ foi a variável com maior frequência presente em 38 indivíduos (66,7%) da amostra total, seguida da aposição do polegar pelo toque à região flexora do antebraço em 37 (64,9%), da hiperextensão do cotovelo $>10^\circ$ em 29 (50,9%), dos joelhos hiperextendidos com ângulo $>10^\circ$ em 19 (33,3%) e flexão anterior ativa do tronco (FAT) com membros inferiores (MMII) estendidos e toque das mãos espalmadas no solo em apenas 3 (5,3%) (Tabela 2 e Figura 2).

Tabela 2. Frequências absolutas e relativas das variáveis de Beighton na amostra total.

Variáveis	Valor absoluto	%
Hiperextensão do 5º dedo >90º	38	66,7%
Aposição do polegar ao antebraço	37	64,9%
Hiperextensão do cotovelo >10º	29	50,9%
Hiperextensão dos joelhos >10º	19	33,3%
FAT com MMII estendidos e mãos no solo	3	5,3%

FAT: Flexão anterior do tronco; MMII: membros inferiores

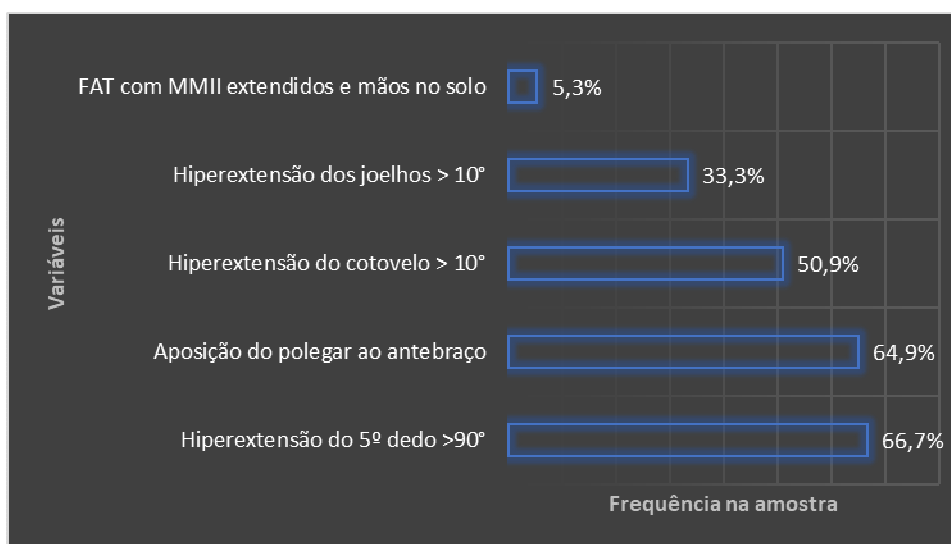


Figura 2. Frequências das variáveis de hiper mobilidade na amostra total pelo método de Beighton.

A análise das frequências das habilidades corporais na amostra total de 57 indivíduos, caracterizados como hiper móveis, mostrou que 42,1% foram capazes de sentar na posição “W” (historicamente ou atualmente) e utilizar de apoio atípico da caneta para a escrita; 26,3% foram capazes de colocar o pé na cabeça (historicamente ou atualmente); sentar na posição espacate foi possível

para 12,3%, ser capaz de permanecer na posição “ponte invertida” com pés na cabeça ocorreu em 14,0%; fazer movimentos atípicos com a língua em 12,3% e 5,3% foram capazes de fletir o tronco anteriormente (FAT) e colocar as mãos espalmadas no solo, estando com os membros inferiores (MMII) hiperextendidos (Tabela 3 e Figura 3).

Tabela 3. Frequências absolutas e relativas de habilidades corporais na amostra total.

Variáveis	Valor absoluto	%
Sentar na posição “W”	24	42,1%
Apoiar a caneta de forma atípica	24	42,1%
Colocar o pé na cabeça	15	26,3%
Posicionar-se “ponte invertida” com pés na cabeça	8	14,0%
Sentar na posição espacate	7	12,3%
Fazer movimentos atípicos com a língua	7	12,3%
Posicionar-se em FAT com mãos no solo	3	5,3%

FAT: Flexão anterior do tronco

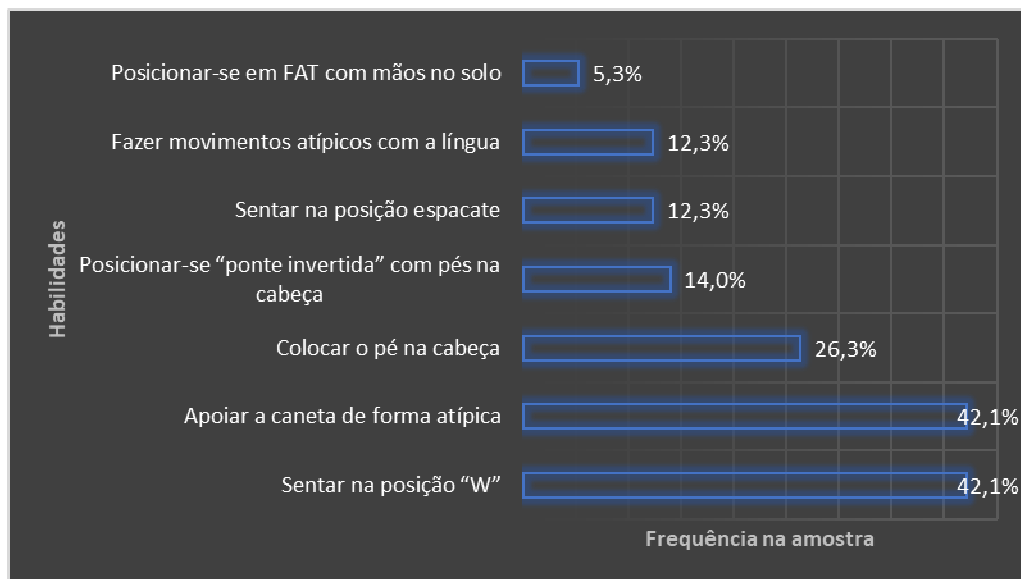
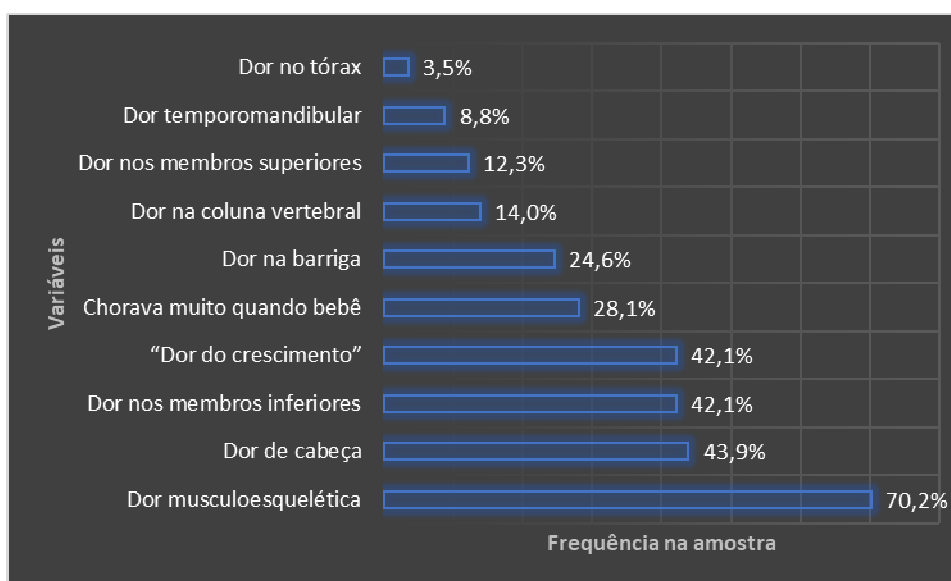


Figura 3. Frequências das habilidades corporais de hiper móveis na amostra total.

Análise descritiva da variável dor na amostra total mostrou que a dor musculoesquelética foi predominante entre os hiper móveis (77,2%), representada pela dor nos membros inferiores (42,1%), na coluna vertebral (14,0%), nos membros superiores (12,3%) e nas articulações temporomandibular (8,8%). Também foram relatadas as dores de cabeça (43,9%), do crescimento (42,1%), no tórax (3,5%) e na barriga (24,6%). Além disso, 28,1% da amostra total têm histórico de ter chorado muito quando bebê, supostamente (pela mãe) em função de dor na barriga (Tabela 4 e Figura 4).

Tabela 4. Frequências absolutas e relativas da variável dor na amostra total.

Variáveis	Valor absoluto	%
Dor musculoesquelética	40	70,2%
Dor de cabeça	25	43,9%
Dor nos membros inferiores	24	42,1%
“Dor do crescimento”	24	42,1%
Chorava muito quando bebê	16	28,1%
Dor na barriga	14	24,6%
Dor na coluna vertebral	8	14,0%
Dor nos membros superiores	7	12,3%
Dor temporomandibular	5	8,8%
Dor no tórax	2	3,5%

**Figura 4.** Frequências da queixa de dor na amostra total.

A análise descritiva das manifestações de sinais clínicos mostrou que 31 (54,0%) dos indivíduos hipermóveis tem alterações aparentes nos pés, que incluem a retificação do arco plantar e/ou os dedos dos pés espaçados, sendo

que a retificação do arco plantar foi observada em 27 (47,3%) e os pés espaçados foram observados em 10 (17,5%); 29 (50,9%) possuem respiração bucal e pele aveludada/macia, 22 (38,6%) tem mancha “café com leite” e apresentam sinal do cumprimento, 21 (36,8%) apresentam facilidade para quedas; ranger dos dentes e fazem uso de aparelho ortodôntico, 20 (35,1%) possuem crepitações articulares espontâneas, 19 (33,3%) apresentam sinais dos olhos e joelhos hiperextendidos, 18 (31,6%) tiveram entorse de tornozelo, 17 (29,8%) apresentam orelhas de abano e sinal “mãos pássaro voando”, 16 (28,1%) apresentam irregularidades nos dentes e face triangular, 15 (26,3%) possuem o palato alto e estreito, 14 (24,6%) tem cáries e descoloração dental, 11 (19,3%) tem pele marcada e miopia, 10 (17,5%) tem mancha suja, 9 (15,8%) apresentam hematomas “espontâneos”; alergias de pele; dedos dos pés espaçados e tiveram atraso na primeira dentição, 8 (14,0%) possuem esclera azul; cicatrização difícil; cicatrizes alargadas e hipertróficas e membros “fofos”, 7 (12,3%) apresentam transparência da pele; lesões frequentes; fraturas e nariz afilado; 6 (10,5%) apresentam hemorragia nasal e mancha “branca”, 5 (8,8%) tem protusão da arcada dentária e astigmatismo e, 4 (7,0%) possuem mancha “vermelha”; hiperextensibilidade da pele; luxação/subluxação articular e edema nos membros inferiores (Tabela 5 e Figuras 5a e 5b).

Vale resaltar que as manifestações bucomaxilofaciais e otorrinolaringológicas mostraram que 84,2% da amostra total apresentou algum sinal da face.

Tabela 5. Frequências absolutas e relativas de manifestação de sinais na amostra total.

Variáveis	Valor absoluto	%
Sinais da face	48	84,2%
Irregularidades nos pés	31	54,0%
Respiração bucal	29	50,9%
Pele aveludada/macia	29	50,9%
Retificação do arco plantar	27	47,4%
Mancha “Café com Leite”	22	38,6%
Mãos macias/sinal do cumprimento	22	38,6%
Facilidade para quedas	21	36,8%
Uso aparelho ortodôntico	21	36,8%
Ranger dos dentes	21	36,8%
Crepições articulares espontâneas	20	35,1%
Sinais dos olhos	19	33,3%
Joelhos hiperextendidos	19	33,3%
Entorse de tornozelo	18	31,6%
Orelhas de abano	17	29,8%
Sinal “mãos pássaro voando”	17	29,8%
Irregularidades nos dentes	16	28,1%
Face triangular	16	28,1%
Palato alto e estreito	15	26,3%
Cáries e descoloração dental	14	24,6%
Pele marcada	11	19,3%
Miopia	11	19,3%
Mancha suja	10	17,5%
Dedos dos pés espaçados	10	17,5%
Hematomas “espontâneos”	9	15,8%
Alergias de pele	9	15,8%
Atraso na primeira dentição	9	15,8%
Esclera azul	8	14,0%
Cicatrização difícil	8	14,0%
Cicatrizes alargadas e hipertróficas	8	14,0%
Membros “focos”	8	14,0%
Transparência da pele	7	12,3%
Lesões frequentes	7	12,3%
Fraturas	7	12,3%
Nariz afilado	7	12,3%
Hemorragia nasal	6	10,5%
Mancha “branca”	6	10,5%
Protusão da arcada dentária	5	8,8%
Astigmatismo	5	8,8%
Mancha “vermelha”	4	7,0%
Hiperextensibilidade da pele	4	7,0%
Luxação/subluxação articular	4	7,0%
Edema nos membros inferiores	4	7,0%

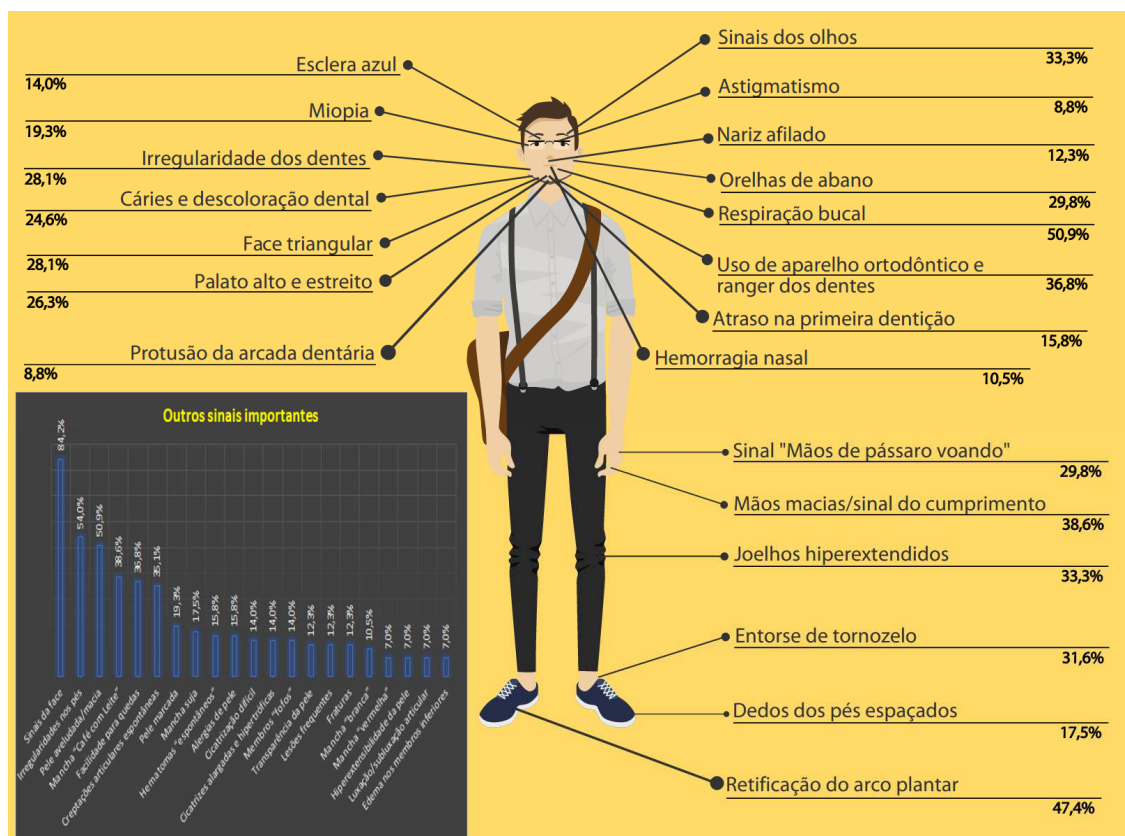


Figura 5a. Ilustração das frequências de manifestação de sinais clínicos na amostra total.

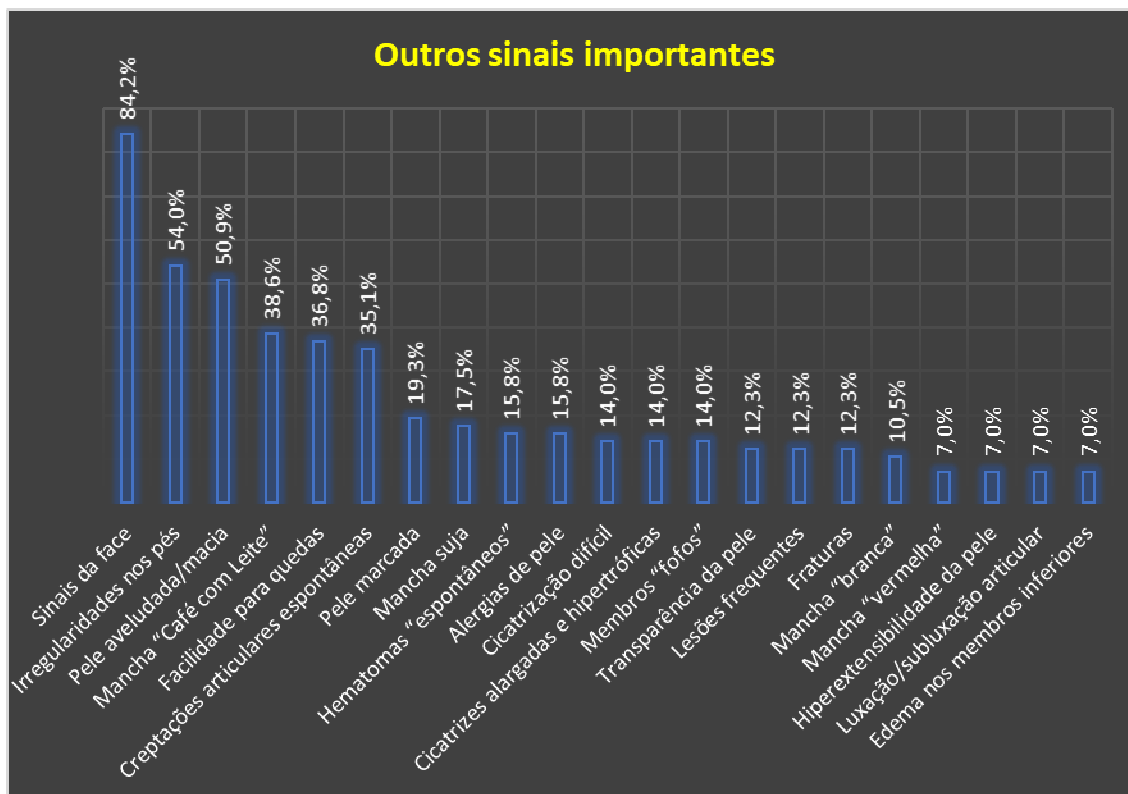


Figura 5b. Ilustração do quadro de outros sinais importantes da Figura 5a.

A análise da sintomatologia na amostra revelou que 39 (68,4%) dos indivíduos apresentam queixa de dor musculoesquelética. Além disso, 26 (43,9%) apresentam distúrbio do sono, 24 (42,1%) relatou alguma disfunção gastrointestinal, 22 (38,6%) têm formigamentos, 18 (31,6%) possuem sede excessiva, 17 (29,8%) têm fadiga, 16 (28,1%) têm sonolência, 15 (26,3%) possuem constipação intestinal e micção aumentada, 11 (19,3%) apresentam refluxo gastroesofágico, 8 (14,0%) tem gastrite, 7 (12,3%) tem insônia e sensibilidade exacerbada do olfato, 6 (10,5%) apresentam palpitações, 5 (8,8%) possuem acuidade auditiva exacerbada; zumbido e disautonomia, 4 (7,0%) tem infecções urinárias recorrentes e 2 (3,5%) possuem sonolência diurna e insônia noturna (Tabela 6 e Figura 6).

Tabela 6. Frequências absolutas e relativas da manifestação de sintomas na amostra total.

Variáveis	Valor absoluto	%
Algum tipo de dor corporal	39	68,4%
Distúrbio do sono	26	43,9%
Disfunções gastrointestinais	24	42,1%
Formigamentos	22	38,6%
Sede excessiva	18	31,6%
Fadiga	17	29,8%
Sonolência	16	28,1%
Constipação intestinal	15	26,3%
Micção aumentada	15	26,3%
Refluxo gastroesofágico	11	19,3%
Gastrite	8	14,0%
Insônia	7	12,3%
Sensibilidade exacerbada do olfato	7	12,3%
Palpitações	6	10,5%
Acuidade auditiva exacerbada	5	8,8%
Zumbido	5	8,8%
Disautonomia	5	8,8%
Infecções urinárias recorrentes	4	7,0%
Sonolência diurna e insônia noturna	2	3,5%



Figura 6. Ilustração das frequências da manifestação de sintomas na amostra total.

Análise descritiva das manifestações dermatológicas mostrou que 48 indivíduos (84,2%) da amostra manifestou alguma anormalidade na pele que incluiu pele aveludada/macia em 29 indivíduos (50,9%), mancha “café com leite” em 22 (38,6%), pele marcada em 11 (19,3%), mancha “suja” em 10

(17,5%), hematomas “espontâneos” e alergias de pele em 9 (15,8%), cicatrização difícil, cicatrizes alargadas/hipertróficas, membros “focos” em 8 (14,0%), lesões frequentes e transparência da pele em 7 (12,3%) e mancha “branca” congênita em 6 (10,5%), mancha “vermelha” em 4 (7,0%) e hiperextensibilidade da pele em 4 (7,0%). Estrias e acnes em demasia foram apresentadas ou relatadas por apenas um indivíduo (1,8%) (Tabela 8 e Figura 8).

Tabela 7. Frequências absolutas e relativas das manifestações dermatológicas na amostra total.

Variáveis	Valor absoluto	%
Sinais da pele	48	84,2%
Pele aveludada / macia	29	50,9%
Mancha congênita “café com leite”	22	38,6%
Pele marcada	11	19,3%
Mancha “suja”	10	17,5%
Hematomas “espontâneos”	9	15,8%
Alergias de pele	9	15,8%
Cicatrização difícil	8	14,0%
Cicatrizes alargadas e hipertróficas	8	14,0%
Membros “focos”	8	14,0%
Lesões frequentes	7	12,3%
Transparência da pele	7	12,3%
Mancha congênita “branca”	6	10,5%
Mancha congênita “vermelha”	4	7,0%
Hiperextensibilidade da pele	4	7,0%

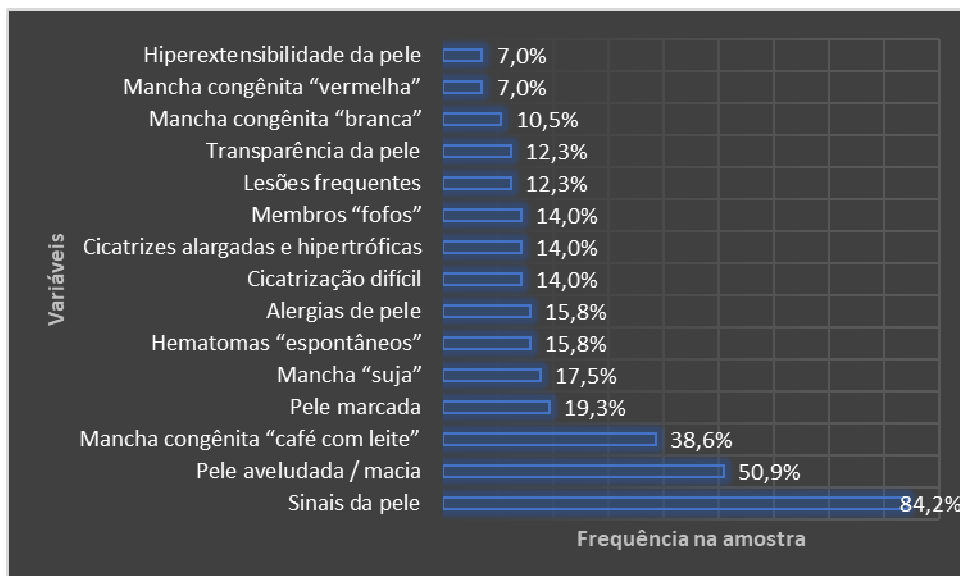


Figura 7. Frequências das manifestações dermatológicas na amostra total.

Na análise descritiva para verificação da frequência absoluta e relativa referentes às manifestações neurológicas a dor de cabeça foi relatada por 25 indivíduos (43,9%), 24 (42,1%) atrasou para andar, 11 (19,3%) não engatinharam, 11 (19,3%) levaram de 17 a 20 meses para andar, 7 (12,3%) levaram de 14 a 16 meses para andar, 6 (10,5%) levaram mais de 20 meses para andar e outros 6 (10,5%) engatinharam diferente. (Tabela 8 e Figura 8).

Tabela 8. Frequências absolutas e relativas das manifestações neurológicas na amostra total.

Variáveis	Valor absoluto	%
Dor de cabeça	25	43,9%
Atrasaram para andar	25	43,9%
Não engatinharam	11	19,3%
Levaram de 17 a 20 meses para andar	11	19,3%
Levaram de 14 a 16 meses para andar	7	12,3%
Engatinharam diferente	6	10,5%
Levaram mais de 20 meses para andar	6	10,5%

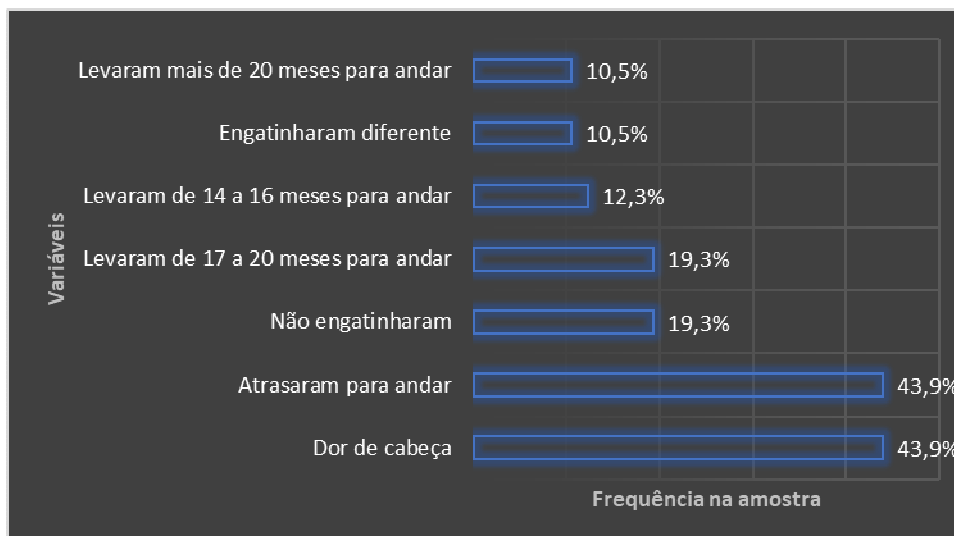


Figura 8. Frequências das manifestações neurológicas na amostra total.

A análise das manifestações psicossociais mostrou que pelo menos uma manifestação psicossocial foi referida por 21 indivíduos (36,8%) da amostra total; isolamento social foi relatado por 13 indivíduos (22,8%), estados fóbicos por 11 (19,3%), constrangimento físico por 7 (12,3%), estigmatização por 6 (10,5%) e depressão em 4 (7,0%), que constam da Tabela 9 e Figura 9.

Tabela 9. Frequências absolutas e relativas das manifestações psicossociais na amostra total.

Variáveis	Valor absoluto	%
Alguma manifestação psicossocial	21	36,8%
Isolamento social	13	22,8%
Estados fóbicos	11	19,3%
Constrangimento físico	7	12,3%
Estigmatização	6	10,5%
Depressão	4	7,0%

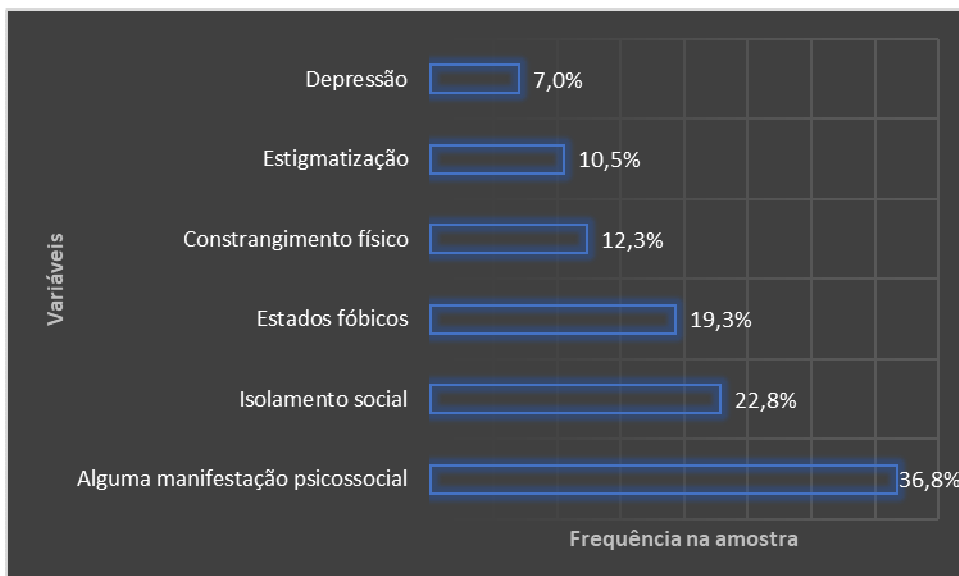


Figura 9. Frequências das manifestações psicossociais na amostra total.

Na análise dos critérios principais de Brighton 51 indivíduos (89,5%) obtiveram o escore de Brighton ≥ 4 e, dentre os indivíduos com este escore, 12 deles (21,0%) tiveram artralgia há mais de três meses em quatro ou mais articulações. Portanto, os critérios principais foram preenchidos por 21,0% da amostra total.

Os critérios secundários de Brighton foram preenchidos por 22 indivíduos (38,5%) da amostra. Destes, 9 (48,0%) preencheram um critério secundário, 7 (12,2%) preencheram dois critérios secundários, 4 (7,0%) preencheram três critérios e 2 (3,5%) preencheram quatro critérios secundários de Brighton. Portanto, 13 (22,7%) preencheram dois ou mais critérios. Assim, considerando que 21,0% preencheu os critérios principais de Brighton e 22,7% preencheram os critérios secundários, um total de 43,7% preencheu os critérios de Brighton para a SED-TH/SEDh. Os critérios secundários de Brighton foram manifestados pelos sinais dos olhos em 19 indivíduos (33,3%), alguma

manifestação de pele anormal em 48 (84,2%), artralgia em uma e até três articulações ou dor nas costas há mais de três meses ocorreu em 40 (70,2%), hábito marfanoide em 7 (12,3%), prolapso da valva mitral em 7 (12,3%), luxação/subluxação em 4 (7,0%), varizes, hérnias, prolapso uterino/retal ou lesões de tecidos moles em 1 (1,7%) e escore de Beighton <4 em 6 (10,5%) (Tabela 10 e Figura 10).

Tabela 10. Frequências absolutas e relativas das variáveis dos critérios secundários de Brighton na amostra total.

Variáveis	Valor absoluto	%
Pele anormal	48	84,2%
Artralgia de 1-3 articulações	40	70,2%
Sinais dos olhos	19	33,3%
Hábito marfanoide	7	12,3%
Prolapso da valva mitral	7	12,3%
Escore de Beighton <4	6	10,5%
Luxação/subluxação	4	7,0%
Varizes, hérnias, prolapso uterino/retal	1	1,7%
Lesões de tecidos moles	1	1,7%

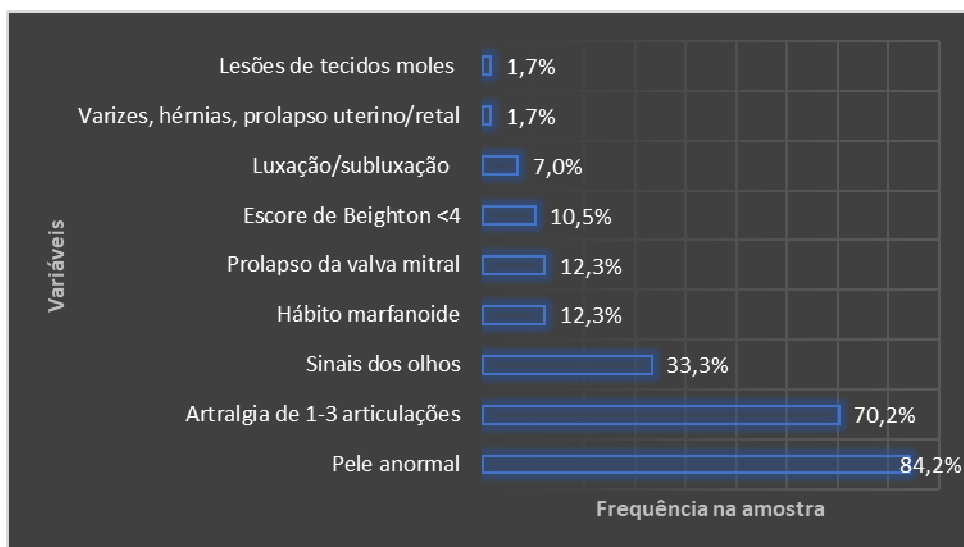


Figura 10. Ilustração das frequências das variáveis dos critérios secundários de Brighton.

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Este estudo comparativo transversal analisou um grupo que incluiu crianças e adolescentes com a característica de hipermobilidade articular identificada dentre cinco regiões corporais e investigou outras manifestações, com vistas a caracterizar a amostra e verificar se essas manifestações estão relacionadas com a característica hipermobilidade articular e com a Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (SEDh).

Dentre as investigações foram incluídas a análise das variáveis que constituem os escores de Beighton, as habilidades corporais, a queixa de dor, outros sinais e sintomas com manifestações frequentes na prática clínica diária, tais como as dermatológicas, as maxilo-faciais e otorrinolaringológicas, as neurológicas e as psicossociais, assim como a frequência dos critérios de Brighton na amostra total. A identificação dessas variáveis proporcionará melhor compreensão da característica de hipermobilidade, a associação de outras características, a prevenção e o tratamento precoce das manifestações e das implicações da hipermobilidade no aparelho locomotor.

Todas as variáveis avaliadas neste trabalho serão comentadas independentemente de significâncias estatísticas, considerando que são importantes para as investigações etiológicas ou para a prevenção de incapacidades físico-funcionais e de cronicidades detectáveis na infância. Os resultados cursam por uma vasta literatura especializada, evidenciam o desconhecido, que supostamente estão como sinais e sintomas secundários nos consultórios ou são diagnosticadas após lesões graves que são sugestivas

de serem secundárias ou associadas à característica de hiper mobilidade articular.

- **Hiper mobilidade Articular**

A idade, gênero, etnia e aptidão física são fatores que podem influenciar a HA, que é quantificada pelo escore de Beighton.⁽¹⁴⁹⁾ Para adultos, considera-se o escore de Beighton 4 a 9 como ponto de corte para HAG; esse valor do escore de Beighton é utilizado nos Critérios de Brighton para inclusão dos adultos na HAG,⁽¹⁴⁾

No presente estudo, a maioria das crianças e adolescentes da amostra (89,5%), apresenta escore ≥ 4 . Há que se considerar que para crianças, não havia consenso sobre um ponto de corte específico para HAG, porém os escores 5/9, 6/9 e 7/9 foram sugeridos.^(54,154) Estudos epidemiológicos referentes à HA evidenciaram que sua frequência embora varie na população geral, atinge alta prevalência em algumas delas; observa-se variação de dois a 64,6% de frequência em diferentes populações.^(152,154) É comum na infância,^(32,153-156) com frequência entre oito a 39% nas crianças em idade escolar,⁽¹⁵⁷⁾ 64,6% nas crianças em idade pré escolar⁽¹⁵⁴⁾ e em 41% nas crianças e adolescentes.⁽¹⁵⁶⁾ Nossos achados, que mostraram frequência de 38,6% para os escore ≥ 6 , corroboram com a literatura atual ao consideramos a análise da característica HA pela Nova Nosologia,⁽³⁾ que para crianças e adolescentes este é o escore de referência, que define o Espectro de Hiper mobilidade Generalizada para essa faixa etária.

A distribuição das frequências das variáveis que constituem os escores de Beighton, mostrou que a variável hiperextensão do 5º dedo $\geq 90^\circ$ obteve a maior frequência na amostra total, seguida da aposição do polegar pelo toque à região flexora do antebraço, da variável hiperextensão do cotovelo $\geq 10^\circ$, do joelhos hiperextendidos com ângulo $\geq 10^\circ$ e flexão anterior ativa do tronco com toque das mãos espalmadas no solo. Portanto, houve predomínio das manifestações nos membros superiores, resultado semelhante ao estudo de Lamari *et al.*⁽¹⁵⁴⁾

Conforme mostra a literatura especializada, a característica HA pode representar o extremo do espectro normal da amplitude de movimento^(14,140-142) e, associada à essa condição poderão estar presentes outras manifestações clínicas, porém consideradas pela maioria dos profissionais da saúde como habilidade inofensiva.⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁸⁾ Em nosso estudo a característica de hipermobilidade esteve sempre associada com outras manifestações clínicas, conforme mostra a literatura especializada ao longo dos anos que descreve manifestações cardiovasculares, do sistema nervoso autônomo, gastrointestinais, hematológicas, oftalmológicas, ginecológicas, neurológicas e psiquiátricas, enfatizando a natureza multissistêmica da SED-TH/SEDh.⁽¹⁰³⁾ Entretanto, as manifestações associadas são insuficientemente reconhecidas e administradas inadequadamente, levando a negligência dos indivíduos hipermóveis e agravamento do quadro clínico, que na maioria poderia ser evitada.

- **Variáveis dos Critérios de Brighton Comuns à Hiper mobilidade Articular**

A análise dos critérios principais de Brighton para o diagnóstico da SED-TH/SEDh foi preenchido pela maioria dos indivíduos incluídos neste estudo, uma vez que 89,5% deles obtiveram o escore de Brighton ≥ 4 e artralgia em quatro ou mais articulações por mais de três meses foi referida por 21,0% deles. Portanto, se considerarmos apenas os critérios principais, 21,0% da amostra total tem o diagnóstico de SED-TH/SEDh.

Além disso, os critérios secundários de Brighton foram preenchidos por 22 indivíduos (38,5%) da amostra, uma vez que 13 (22,7%) preencheram dois ou mais critérios. Assim, considerando que 21,0% dos indivíduos preencheram os critérios principais de Brighton e 22,7% preencheram os critérios secundários, um total de 43,7% preencheram os critérios de Brighton para a SED-TH/SEDh.

Esses achados sugerem que os critérios de Brighton, referentes ao escore total sejam inadequados para diagnosticar a criança e o adolescente com a SED-TH/SEDh, uma vez que aproximadamente a metade de nossa amostra preencheu esses critérios. Condição que poderia resultar em caracterização inadequada das crianças e adolescentes como síndromicas. Isto corrobora com os novos parâmetros que classificam a HA por diferentes cortes de escores e outras variáveis, as quais são parâmetros para identificar o escore por localização, quantificação, se é sintomático ou não e pelo histórico familiar.⁽³⁾

Entretanto, vale salientar que a artralgia foi o sintoma mais frequente na amostra total (70,2%), condição que corrobora com uma vasta literatura, que identifica a queixa de dor, como reclamação mais frequente dentre os pacientes que são diagnosticados com SED-TH/SEDh,^(5,70,97,100) com cronicidade e consequências na qualidade de vida,⁽⁸¹⁾ que portanto, requer maior atenção para a questão nessa faixa etária, uma vez que pode levar à incapacidade para as atividades de vida diária, escolar, recreativa e esportiva, por danos à saúde física ainda na infância,^(113,117,118) com consequentes processos degenerativos articulares,⁽¹¹⁹⁾ diminuição da força muscular, da resistência e da qualidade de vida.^(40,81)

Outro achado que corroborou dentre os critérios secundários de Brighton, foi que alguma manifestação de pele anormal foi identificada na maioria da amostra (84,2%), com destaque para a pele aveludada/macia (50,9%), mancha “café com leite” (38,6%), pele marcada (19,3%), mancha “suja” (17,5%), hematomas “espontâneos” e alergias de pele (15,8%). Resultados que corroboram com a literatura, uma vez que na SED-TH/SEDh, destacam-se as manifestações dermatológicas, sendo a pele diferente da pele normal, dentre outras características, tem textura macia, sedosa ou aveludada ao toque, é hiperextensível e frágil.^(20,56,57) Assim, esse perfil demonstrado nestas crianças sugere maior exploração de sinais e sintomas, uma vez que a maioria deles foi identificado apenas por este estudo.

Portanto, apesar dos critérios de Brighton não serem utilizados para diagnosticar menores de 16 anos de idade, este estudo mostrou que além dos indivíduos do estudo preencherem os critérios principais e/ou secundários,

apresentam outras manifestações relacionadas à SED-TH/SEDh, as quais sugerem grande atenção para esta faixa etária.

Ao considerarmos a nova nosologia para as SEDs referente aos critérios para SEDh,⁽³⁾ poderíamos inferir que além da análise de nossa amostra pelos critérios de Brighton identificar variáveis associadas à HA comuns à SEDh, pelos novos critérios que incluem a diferenciação da característica de hiper mobilidade articular em generalizada, localizada ou periférica, em nossa amostra encontra-se com predomínio do Espectro de Hiper mobilidade Localizada, uma vez que a maioria dos indivíduos do estudo (45,61%) totalizou o escore 4 de Beighton, seguidos daqueles com o Espectro da Hiper mobilidade Generalizada, representados por 38,61% de nossa amostra total, uma vez que totalizaram o escore maior ou igual a 6, sendo este também de referência para a faixa etária de nosso estudo, de acordo com a Nova Nosologia.^(3,21)

É possível também inferir que identificamos um número expressivo de características e manifestações clínicas que preenchem o Espectro de Hiper mobilidade Generalizada e, supostamente, os critérios para o Transtorno do Espectro de Hiper mobilidade Generalizada, condição que demanda de novas investigações dessas manifestações dessa síndrome que não é bem reconhecida,^(127,150,151) apesar das implicações que comprometem a saúde.^(21,37)

Muitas outras manifestações são descritas na SED-TH/SEDh, mas a maioria não é suficientemente específica ou sensível para inclusão nos critérios de diagnóstico formal, até o momento.⁽²⁷⁾ Manifestações sistêmicas, como distúrbios do sono, fadiga, taquicardia ortostática, distúrbios gastrointestinais, disautonomia, ansiedade e depressão, podem ser mais debilitantes do que os

sintomas das articulações, por prejudicar a funcionalidade e a qualidade de vida e, portanto, deveriam ser investigadas nas avaliações clínicas. Embora não façam parte dos critérios diagnósticos, a presença de tais manifestações sistêmicas sugerem consideração no diferencial diagnóstico da SED-TH/SEDh.⁽³⁾

É importante também fazer o diagnóstico diferencial da SED-TH/SEDh com outras doenças dos tecidos conjuntivos, especialmente com a síndrome de Marfan e outros tipos de SEDs, uma vez que nenhum defeito genético foi encontrado para a SED-TH/SED; considerando que é uma doença tão prevalente e complexa, vários genes podem estar envolvidos.⁽¹⁰³⁾ Ressalta-se que o diagnóstico da SED-TH/SEDh é “clínico” e que, até recentemente, era confirmado pelo critério de Brighton,⁽¹⁴⁾ o qual considera critérios principais e secundários, condição que prejudica a real prevalência.

- **Hipermobilidade Articular: das Habilidades aos Sintomas**

HAG “sintomática” foi proposta considerando que cerca de 10% dos indivíduos com HAG podem desenvolver sintomas relacionados à hipermobilidade durante a vida e, portanto, nessa situação a HA é denominada Hipermobilidade Articular Sintomática.⁽²⁸⁾ É difícil de ser diagnosticada em crianças, que são normalmente mais flexíveis que adultos,^(127,151) se manifesta na infância ou na adolescência junto à outros sintomas, que dentre eles incluem a fadiga e a disfunção miccional,^(76,146) porém não é bem reconhecida.⁽¹⁵⁰⁾

Diante de tantas manifestações, há que se excluir outras doenças do colágeno⁽²¹⁾ e por exclusão, faz-se a análise pelos critérios estabelecidos para a classificação das SEDs.⁽³⁾

Nos primeiros anos de vida a característica hiper mobilidade pode ser evidenciada pela demonstração nas crianças de movimentos não convencionais, tais como, o contorcionismo e a propensão para entorses e luxações articulares, com dor restrita aos membros inferiores, conhecida como “dor do crescimento” ou provindas de tarefas repetitivas como escrever.^(144,145) Em nosso estudo outras habilidades corporais, além do contorcionismo, foram frequentes nos indivíduos avaliados, com destaque para a capacidade de sentar na posição “W”, seguida da forma atípica de apoiar a caneta durante a escrita, da capacidade de colocar o pé na cabeça, de permanecer na posição “ponte invertida” com pés na cabeça, de sentar na posição espacate e fazer movimentos atípicos com a língua. Tais habilidades requerem maiores investigações para verificar suas relações com manifestações patológicas. Porém, a forma atípica de apoiar a caneta durante a escrita foi identificada no estudo de Bravo⁽³²⁾ e capacidade de amplitudes articulares extremas como vistas nas bailarinas com hiper mobilidade articular.⁽¹⁶²⁾

- **Manifestações Clínicas Relacionadas à Hiper mobilidade na SED-TH/SEDh**

A SED-TH/SEDh é o distúrbio hereditário sistêmico do tecido conjuntivo mais comum em humanos,⁽²⁹⁾ tem maior prevalência na população em geral,

com expressão fenotípica variável, mesmo dentro das famílias⁽⁴⁾ e representa 80-90% dos casos de SED.⁽²⁸⁾ Em nosso grupo de hipermóveis foram identificadas diversas manifestações musculoesqueléticas e extraesqueléticas comuns à SED-TH/SEDh, as quais, conforme já descrito acima, considerando apenas os critérios principais do diagnóstico de Brighton para a SED-TH/SEDh, 51 (89,52%) indivíduos da amostra preencheram esses critérios.

Sinais e sintomas da SED-TH/SEDh são classificados em musculoesqueléticos e extraesqueléticos, ou seja, a SED-TH/SEDh é multisistêmica, com variabilidades clínicas que afetam a pele, ligamentos, articulações, vasos sanguíneos e órgãos internos.^(4,8,23-27,32) Diante de tantas manifestações sistêmicas e da ausência de testes laboratoriais confiáveis para a confirmação diagnóstica, o diagnóstico é baseado em manifestações clínicas.⁽³⁰⁾

Na SED-TH/SEDh, as afecções associadas à hipermobilidade articular incluem dor, fadiga, cefaleia, escoliose, pé plano, hipotonia, disfunções proprioceptivas, síndrome hemorrágica, disautonomia, distonia e distúrbios digestivos, vesíco-esfincterianos, respiratórios, dentais, otorrinolaringológicos, oftalmológicos, ginecológicos, obstétricos e cognitivos, dentre outras que são encontradas na prática clínica diária.^(34,35,37-40) Henkel⁽³³⁾ cita estudo de Grahame,⁽¹⁶³⁾ referente a três categorias principais de apresentação clínica, que inclui flacidez do tecido musculoesquelético, dor nas articulações e na coluna vertebral não-inflamatória, luxações, lesões dos tecidos moles e problemas com estruturas de apoio, como o assoalho pélvico; dor de amplificação, o que pode levar a intolerância e descondição muscular

e, por último, sequelas psicossociais, ansiedade, depressão, obesidade, isolamento e raiva.

Estudo de Castori *et al.*⁽¹³¹⁾ sobre HAG no qual foram avaliados pelo cálculo do escore de Beighton e presença/ausência de início dos principais sintomas mostrou, a presença de fadiga, mialgias, câibras musculares, estiramentos/entorses, luxações, ruptura do tendão, tendinite, refluxo gastroesofágico, gastrite crônica, constipação intestinal/diarréia e hérnias abdominais.

A grande variedade de manifestações associadas à SED-TH/SEDh identificadas em nosso estudo proporcionam coerência com as afirmações de Solomon *et al.*⁽¹⁶⁴⁾ e Castori *et al.*⁽¹⁰²⁾ quando justificam que a SED-TH/SEDh pode ter manifestações sistêmicas da boca ao ânus, algumas das quais são benignas e outras letais, como as manifestações gastrointestinais, sendo sua gestão obrigatória para evitar morbidade e mortalidade desnecessárias. O presente estudo demonstrou esse aspecto sistêmico, com manifestações musculoesqueléticas e extraesqueléticas generalizadas.

- **Manifestações de Dor**

Dor é a principal queixa do indivíduo hipermóvel, com cronicidade e consequências na qualidade de vida, redução do sono, relações sociais e de trabalho, funções sexuais, atividades físicas e de recreação e consequências psicossociais e depressão.⁽⁸¹⁾

Um estudo epidemiológico realizado em uma população de 12.853 mostrou que 3,4% desta amostra apresentavam HA e dor difundida e sugeriu que a dor era resultante da SED-TH/SEDh.⁽²⁹⁾ As dores são difusas, o corpo inteiro é descrito como doloroso em indivíduos hipermóveis, alguma vezes desde a primeira infância, e estão entre os sintomas mais incapacitantes em pacientes com fadiga e distúrbios proprioceptivos,⁽³⁴⁾ entretanto, a apresentação clínica da dor na criança com HA é variável.⁽⁴⁰⁾

No presente estudo, um total expressivo de crianças e adolescentes manifestou queixa de dor de qualquer localização, representado por 68,4% dos indivíduos, porém o mecanismo específico da dor na SED ainda não é muito bem conhecido, mas se sabe que as dores agudas e crônicas são manifestações comuns e frequentemente contribuem para a incapacidade.^(100,120-127) É frequente a dor nociceptiva diretamente relacionada a músculos, articulações e tecido conjuntivo afetado, assim como dores neuropáticas, como formigamento e entorpecimento.⁽¹²⁸⁾ O formigamento foi relatado por 22 (38,60%) indivíduos do estudo e as dores musculoesqueléticas representaram 70,2% da amostra total.

A variável dor na amostra total mostrou que a dor de cabeça foi a queixa mais frequente, presente em 25 (43,90%) dos indivíduos. As dores de cabeça em SED-TH/SEDh variam em tipo e em gravidade.^(97,100-102) É uma frequente reclamação entre os pacientes que são diagnosticados com SED-TH/SEDh.^(5,70,97,100) As dores de cabeça também podem estar associadas com sintomas articulares como dor ou zumbido⁽⁹⁹⁾ e com hipermobilidade articular cervical.⁽⁹⁸⁾

- **Manifestações de Fadiga**

A fadiga na SED-TH/SEDh é multifatorial com fatores contribuintes como dor, distúrbios do sono, disautonomia, uso de medicações e/ou alergias. Tem sido associada a dores fortes, comprometimento funcional e estresse psicológico, e também uma diminuição na qualidade de vida.^(18,48,87,125,133,134) A fadiga também pode ser um fator na dor e nas lesões musculoesqueléticas^(120,130) e pode aumentar com a idade,⁽¹³¹⁾ em especial a crônica e a debilitante, que são as mais comuns na SED-TH/SEDh,^(21,23) presente na maioria dos indivíduos acometidos, que se manifesta com sensação persistente de cansaço, falta de energia e sensação de exaustão, com prejuízo para a concentração.⁽¹²⁷⁾ Taxa aumentada de doença celíaca foi identificada na SED-TH/SEDh, sugestiva de má absorção intestinal como possível fator para a fadiga.^(127,165)

Em nosso estudo 17 (29,80%) deles relataram a fadiga, corroborando a literatura e, o aspecto dor pode ter influenciado, uma vez que dentre os indivíduos que apresentam dor, 26 (43,9%) tem distúrbio do sono. No entanto, a manifestação de fadiga e dor musculoesquelética, em geral, recebem pouca atenção médica.⁽¹³²⁾

- **Transtornos Psiquiátricos e Comprometimento Psicossocial**

Hershenfeld *et al.*⁽⁸⁷⁾ relatam transtornos psiquiátricos e comprometimento psicossocial em indivíduos hipermóveis. Outros autores também demonstram

alta prevalência de transtornos de ansiedade, com desordens de pânico e fobia simples.^(42,166) De fato, os transtornos de ansiedade, depressão e perturbações do desenvolvimento neurológico, como déficit de atenção e hiperatividade estão, dentre outras manifestações clínicas, associados com a hipermobilidade articular.^(41,42) Vale salientar que as consequências psicossociais como a depressão pode ser decorrente da presença de dor crônica que influencia a qualidade de vida.⁽⁸¹⁾

No presente estudo o isolamento social foi confirmado por 13 (22,8%) indivíduos, estados fóbicos por 11 (19,3%), constrangimento físico por sete (12,3%) e estigmatização por seis (10,5%), confirmando os achados da literatura.

- **Distúrbios do Sono**

Pacientes com SED-TH/SEDh relatam problemas para dormir, incluindo insônia e sono não reparador.^(16,100,135) Vários fatores podem interferir no sono dessa população, incluindo dor, disautonomia e uso de medicações.⁽¹²⁵⁾ Baeza-Velasco *et al.*⁽⁸¹⁾ citam que redução do sono está relacionada à queixa de dor, com consequências psicossociais e cronicidade para a qualidade de vida. O presente estudo mostrou que 26 (43,9%) indivíduos da amostra total relataram algum distúrbio do sono. Destes, 16 (28,1%), representados pela maioria, relataram sonolência, outros sete (12,3%) insônia e dois (3,5%) sonolência diurna e insônia noturna. Deve-se considerar que a fibromialgia também é uma

concomitante comum.^(136,137) e é fortemente associada com distúrbios do sono, incluindo arquitetura anormal do sono.^(138,139)

- **Manifestações Dermatológicas**

Dentre as manifestações dermatológicas, a maioria dos indivíduos do presente estudo apresenta pele aveludada e macia (50,9%), seguida da presença da mancha “café com leite” (38,6%) , pele marcada (19,3%), mancha “suja” (17,5%), alergias de pele (15,8%), cicatrização difícil (14%), cicatriz alargadas e hipertróficas (14%), membros “fofos” (14%), lesões frequentes na pele (12,3%), transparência da pele(12,3%), mancha “branca” (10,5%) congênita, mancha “vermelha” (7%), hiperextensibilidade da pele (7%), estrias em demasia (1,8%), acnes em demasia (1,8%) e pele com alguma anormalidade foi encontrada em 21% da amostra total.

A pele na SED-TH/SEDh costuma ser diferente da pele normal; a textura é macia, sedosa ou aveludada ao toque e hiperextensível. Pode ser semi-transparente a ponto das veias e tendões serem mais visíveis que o normal, além disso, é mais frágil que o normal e de fácil contusão.⁽²⁰⁾ A cicatrização de feridas pode ser comprometida. Estrias atrofiadas frequentemente aparecem durante a adolescência geralmente aos 11/13 anos e não são necessariamente associadas à ganho rápido de peso, mas sim, ao surto de crescimento que os adolescentes sofrem nessa idade,⁽⁵⁷⁾ além da possibilidade de atraso no processo de cicatrização de ferimento.⁽⁵⁶⁾

- **Manifestações Cardiovasculares**

No presente estudo o prolapso da valva mitral foi relatado pelas mães em 12,3% dos indivíduos, as palpitações foram relatadas por 10,5% e a disautonomia em 8,8%. Estudos mostram que existe uma frequência de 28-67% de prolapso da valva mitral (PVM) em pacientes com SED-TH/SEDh,^(167,168) sendo que um aumento da prevalência de insuficiência mitral e de tricúspide também foi reportado,⁽¹⁶⁷⁾ com registros de aumento da frequência do PVM nas SEDs, sendo um potencial indicativo de SED-TH/SEDh.^(60-62,63)

Um grau leve de dilatação da raiz aórtica foi encontrado em até 30% dos pacientes com SED-TH/SEDh, que também podem sofrer palpitações e dor torácica.^(61,62,169) Portanto, sugere-se a avaliação ecocardiográfica e vigilância. Embora o significado clínico do PVM não esteja claro nos indivíduos hipermóveis, os sintomas são considerados agora associados à disfunção autonômica, que é altamente prevalente entre os pacientes com SED-TH/SEDh.^(65,66)

A síndrome da taquicardia postural ortostática (STPO) e a síndrome da fadiga crônica e intolerância ortostática são comuns na SED-TH/SEDh^(65,67) Hakim e Grahame⁽¹⁶⁾ demonstraram pela primeira vez, o aumento significativo do risco de sintomas de disautonomia sistêmica em SED-TH/SEDh. Segundo De Wandele *et al.*,⁽⁶⁹⁾ STPO é o perfil autônomo mais prevalente em SED-TH/SEDh e a disfunção neurogênica simpática é a melhor explicação para a disautonomia nessa condição. Portanto, disautonomia cardiovascular pode

facilmente explicar a intolerância ortostática, palpitações, taquicardia, e manifestações neurológicas secundárias incluindo fadiga, tontura, desmaios, síncope, e problemas de memória e concentração.⁽⁶⁹⁾

- **Manifestações Hematológicas**

A facilidade de hematoma e hemorragia é comum em todos os tipos de SEDs, incluindo SED-TH/SEDh.⁽²⁾ Manifesta-se com tempo de sangramento prolongado,^(170,171) fragilidade da mucosa oral com contusões mucosas^(94,95) e menometrorragia,⁽¹⁰⁵⁾ porém os testes de coagulação são normais.^(2,170,171) Como causa subjugada presume-se que o colágeno mecanicamente é muito fraco para proporcionar uma proteção adequada aos capilares. No presente estudo os hematomas “espontâneos” representaram 15,8% e as hemorragias nasais mostraram frequência de 10,5% na amostra total.

- **Manifestações Gastrointestinais**

O envolvimento gastrointestinal na SED-TH/SEDh pode ter manifestações funcionais e morfológicas. As características funcionais foram observadas em 236 (94%) dos membros da Associação Sueca das SEDs, com predomínio para a SEDh e risco aumentado de acordo com a idade. Manifestações incluem refluxo gastroesofágico, azia, inchaço, dores abdominais recorrentes, síndrome do intestino irritável, constipação e diarreia.⁽⁷⁰⁾ Constipação, com ou sem outras características de disfunção miccional, é geralmente o primeiro sinal de

envolvimento gastrointestinal, que tende a manifestar com vários, e às vezes graves, sintomas incapacitantes em qualquer idade.^(17,48,172)

O refluxo gastroesofágico, com desconforto gastrointestinal crônico, tem sido observado em cerca de 57% dos pacientes com SED-TH/SEDh.^(75,173) Também foi relatado que 86% dos pacientes com SED-TH/SEDh podem apresentar dispepsia, gastrite, refluxo gastroesofágico, sendo que 62% deles apresentam a síndrome do intestino irritável. O esvaziamento gástrico tardio são também observados em indivíduos hipermóveis e exacerbados por opióides.⁽¹⁷⁴⁾ No presente estudo, os sintomas gastrointestinais mais citados foram a constipação intestinal com frequência de 26,3%, o refluxo gastroesofágico em 19,3% e a gastrite em 14%.

- **Manifestações Bucomaxilofaciais e Otorrinolaringológicas**

No presente estudo, as manifestações maxilofaciais e otorrinolaringológicas mostraram que 84,2% da amostra total apresentou algum sinal da face, mais da metade deles (50,90%) é respirador bucal, aproximadamente 1/3 deles fazem ou fizeram uso de aparelho ortodôntico e habitualmente rangem os dentes, apresentam irregularidades nos dentes e face triangular, apresentam palato alto/estreito, têm facilidade para cáries e descoloração dental, 19,3 tem miopia, 15,8 % apresentam atraso 1ª dentição, 14,0% apresenta esclera azul, 12,3% têm sensibilidade exacerbada do olfato e nariz afilado, 10,5% hemorragia nasal e 8,8% apresentam dor nas articulações

temporomandibulares, protusão da arcada dentária, acuidade auditiva exacerbada, zumbido e astigmatismo.

Vários estudos demonstraram a hipermobilidade nas articulações temporomandibulares associada (ATM) à disfunção temporomandibular (DTM), em indivíduos hipermóveis, inclusive em crianças.⁽⁸⁷⁾ A hipermobilidade da ATM tem maior frequência nas mulheres, com creptações e dor nos músculos mastigatórios, travamento da mandíbula, deslocções maxilares, bruxismo e dores de cabeça na parte temporal.⁽⁸⁹⁾

Estudo na Finlândia envolvendo 6.227 indivíduos hipermóveis, verificou que a dor na ATM foi frequentemente associada às dores palpáveis no pescoço e na musculatura do ombro, dor difusa, crônica e ocorrente em mulheres.⁽⁸⁸⁾

Os dentes em SED-TH/SEDh são descritos com uma morfologia levemente alterada com cúspides superiores e fissuras mais profundas dos pré-molares e molares com raízes encurtadas. Hipoplasia do esmalte e fratura nos dentes, bem como periodontite, também são comuns.^(90,93,94) Com frequência pacientes com SED-TH/SEDh reportam ter dificuldade para que a anestesia faça efeito durante procedimentos dentários.^(91,92) Além disso, a hipermobilidade articular cervical pode resultar em dor de cabeça associada a zumbido no ouvido.^(98,99)

- **Manifestações Oftalmológicas**

Do total da amostra do presente estudo 33,3% tem alguma manifestação de sinal dos olhos, que dentre eles, 19,3% tem miopia, 14% esclera azul e 8,8% tem astigmatismo.

Afecções oculares, com destaque para a miopia, que está dentre as associações mais consistentes de anomalias oculares da SED-TH/SEDh⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁸⁾ e, embora o estudo de Ainsworth e Aulicino⁽¹⁰⁵⁾ reporte uma frequência de até 50% nos pacientes com SED-TH/SEDh, no presente estudo a frequência foi mais baixa (19,3%). Além disso, a miopia considerada alta, de mais de -6.0 dioptreras, foi observada em 16% dos pacientes SED-TH/SEDh em comparação a 0% no grupo controle.⁽¹⁷⁵⁾

Análise recente da prevalência das ametropias na população em geral com base em 2408 prontuários de crianças brasileiras mostrou que quase a metade delas tem do astigmatismo.⁽¹⁷⁹⁾ Outro estudo recente com 277 indivíduos⁽¹⁸⁰⁾ com diagnóstico de SEDh, identificou a prevalência de esclera azul em 61,4% deles e Bravo⁽³²⁾ também destacou essa alta prevalência em 80% das mulheres com SEDh.

Revisão bibliográfica de Gharbiya *et al.*⁽¹⁷⁵⁾ para verificar associação mais consistente de anomalias oculares no grupo SEDh/EDS-HT demonstraram que miopia patológica e anormalidades vítreas, córneas mais íngremes, bem como maior taxa de pequenas opacidades da lente são frequentes. Assim, esses achados indicam a necessidade de pesquisa oftalmológica na avaliação e manejo de pacientes com SEDh/EDS-HT.

- **Manifestações Neurológicas**

A dor de cabeça e o atraso para andar formam manifestações com alta frequência, representada por 43,90% e 57,9%, respectivamente.

A maioria dos indivíduos do presente estudo atrasou para andar. Destes, 19,3% levaram de 17 a 20 meses para andar, 12,3 % levaram de 14 a 16 meses e 10,5% andaram com mais de 20 meses. Do total deles, 19,3% não engatinhou e 10,5% engatinhou diferente e a hipotonia foi observada em 5,3%. Algumas crianças com hipermobilidade sofrem de um transtorno do desenvolvimento de coordenação que se manifesta com um grau pequeno de hipotonia e um atraso não específico de desenvolvimento em habilidades motoras finas e grossas.^(42,52,96)

Estudo de Catori *et al.*⁽¹⁸¹⁾ mostra que há dados significativos que sustentam uma estreita ligação entre a hipermobilidade das articulações e o desempenho motor reduzido em crianças, que demonstram que a hipermobilidade articular é mais comum entre as crianças com transtornos de coordenação do desenvolvimento,^(182,183) assim como, marcha anormal, indisposição e coordenação insuficiente, que são achados comuns em crianças com diagnóstico prévio de SED-TH/SEDh.⁽⁹⁶⁾

A dor de cabeça foi outra manifestação neurológica relatada por 43,90% de nossa amostra, dado que corrobora com estudos que também confirmam a sua alta prevalência na SED-TH/SEDh,^(75,121) sendo que observações adicionais apontam possíveis associações entre hipermobilidade articular e dor

de cabeça persistente, atribuída ao vazamento espontâneo, do líquido cefalorraquidiano.⁽¹⁸⁴⁾

- **Manifestações Uroproctológicas**

No presente estudo a micção aumenta bem como a constipação intestinal, já referida acima, foram relatadas por 18,30 dos indivíduos e as infecções urinárias recorrentes estavam presentes em 7% da amostra total. Um estudo em crianças observou que 13% das meninas e 6% dos meninos sofreram infecções do trato urinário,⁽⁴³⁾ frequências estas próximas ao do presente estudo.

Em crianças com hiper mobilidade, constipação e infecção do trato urinário têm sido relatadas.^(73,76) A incontinência urinária tem sido encontrada em 40% a 70% das mulheres com SED-TH/SEDh,^(72,74,75) muitas vezes de forma precoce, possivelmente em função do enfraquecimento do assoalho pélvico nestes indivíduos, o que pode ser piorado para o prolapso da bexiga.^(59,185) No presente estudo, foi relatada a constipação intestinal por 26,30% e a infecção urinária recorrente por 7% da amostra.

- **Manifestações musculoesqueléticas**

Afeções musculoesqueléticas em adultos com SED-TH/SEDh em assistência ambulatorial têm sido identificadas com frequências de 30%⁽¹⁸⁶⁾ e 55%.⁽¹⁸⁷⁾ Condição que implica na diminuição da força e da resistência

muscular com desempenho funcional prejudicado, aumento de fadiga e qualidade de vida prejudicada.⁽⁴⁰⁾

Dentre as manifestações musculoesqueléticas observadas no presente estudo, com destaque para as ortopédicas, mais da metade da amostra (54%) apresentou ausência do arco plantar e, aproximadamente, 1/3 deles com facilidade para quedas, crepitações articulares espontâneas, entorse de tornozelo, orelhas de abano, sinal “mãos pássaro voando” e joelhos hiperextendidos, seguidas de outras com menor frequência, tais como, dedos dos pés espaçados, luxações/subluxações articulares, fraturas e crepitações articulares espontâneas.

Os achados em nossa amostra referentes à retificação do arco plantar, denominada pé plano, corroboram com a literatura que evidencia que são comuns as manifestações ortopédicas nessa população, frequentemente atribuídas ao pé plano por retificação do arco plantar.^(8,37) No entanto, diferenças especuladas em mecânica e controle entre o pé normal e o pés planos não foram quantificados,⁽¹⁸⁸⁾ porém é sabido que pés pediátricos valgoplanos e a hipermobilidade no pé é um achado comum, mas difícil de quantificar.⁽¹⁸⁹⁾

O pé plano, que pode interferir significativamente com as atividades diárias, como a marcha,⁽¹⁹⁰⁾ uma vez que o pé plano tende a resultar em menor capacidade de impulso e a deambulação menos funcional.⁽¹⁹¹⁾ Indivíduos com SED-TH/SEDh tem dificuldades com a sua mobilidade devido a seus problemas nos pés. É relevante encontrar maneiras de avaliar o estado do pé e buscar soluções para os problemas com a deambulação, os quais podem impactar na qualidade de vida dos indivíduos hipermóveis.⁽¹⁰⁸⁾ Determinar

como a marcha alterada afeta o uso de cargas pode ajudar no planejamento de estratégias de tratamento para preservar o carregamento correto no osso desde uma idade jovem, bem como para a elaboração de palmilhas ortopédicas e/ou para a uso de órteses na estabilização do tornozelo na instabilidade médio-lateral do tornozelo e/ou na discrepância no comprimento dos membros inferiores.

Nesse contexto, da afecção nos pés, ressalta-se a necessidade de associação de afecções reumáticas nos pés com HA, o que pode conduzir ao progresso na prevenção e tratamento,⁽¹⁹²⁾ assim como atenção às crianças com desvios de marcha, que podem apresentar uma gama de deformidades ósseas, com implicações na articulação do quadril,⁽¹⁹³⁾ uma vez que, ocorrem frequentemente, intervenções cirúrgicas por instabilidades nos pés, sem investigação de hipermobilidade,⁽¹⁸⁷⁾ e contraditoriamente, a associação entre a SHA/SED-TH e pés planos é conhecida na literatura por apresentar problemas relacionados à incapacidade nos pés^(108,109) e, na prática clínica, o pé plano pediátrico é frequente, com preocupação para os pais e pesquisadores.⁽¹¹⁰⁾

Manifestações muscoesqueléticas são frequentes em SED-TH/SEDh, com maior evidência para as luxações.⁽³⁷⁾ As luxações e subluxações são frequentes em grandes e pequenas articulações, condições que contribuem para o desgaste precoce da superfície articular, com conseqüente dores, atingindo principalmente os ombros, joelhos e calcanhares; a luxação dos joelhos pode resultar na síndrome da banda iliotibiale.^(37,49) No presente estudo a frequência de luxação ou subluxação não foi tão expressiva, atingindo apenas 7% dos pacientes.

A dor articular é a principal queixa em crianças com HAG⁽¹¹⁶⁾ e foi encontrada em 74% dos casos investigados em portadores de SHA no estudo de Adib *et al.*⁽⁴³⁾ Parte da dor ocorre por estiramento próximos das articulações e/ou por edema no revestimento das articulações, o que pode levar ao envelhecimento prematuro do sistema musculoesquelético. As artralguas predominam, em especial nos joelhos^(8,114,115) cujo receptores proprioceptivos articulares são diminuídos neste grupo de indivíduos.⁽¹¹³⁾ A sobreposição de sintomas também pode ocorrer, com manifestação de nevralgia, supostamente por tração dos tecidos.⁽⁴⁹⁾

Marino *et al.*⁽¹¹²⁾ identificaram que 12,5% das crianças tinham os joelhos hiperextendidos, ou seja, presença de hiper mobilidade nessa região. A literatura é clara ao afirmar que esta condição proporciona uma biomecânica anormal devido à frouxidão articular, podendo levar a esforços repetitivos nas articulações causando danos à saúde física da criança.⁽¹¹³⁾ Corroborando com esses achados, indivíduos que apresentam HAG tem maior risco para lesão no ligamento cruzado anterior no joelho⁽¹¹⁷⁾ e maior risco no futebol para aqueles que apresentam posturas de hiperextensão do joelho.⁽¹¹⁸⁾

A instabilidade do joelho em pacientes com SED-TH/SEDh resulta especialmente na subluxação ou deslocamento da patela e pode resultar eventualmente em artrite patelofemoral prematura e em maior incidência de lágrimas meniscais e ligamentares. A cirurgia pode ser utilizada nesses casos para restaurar a anatomia, entretanto, a fisioterapia pode ser bastante útil na criação da estabilidade dinâmica da articulação do joelho. Há que se considerar

avanços recentes em cirurgia com opção viável para os hipermóveis com artrite femoropatelar.⁽¹⁹⁴⁾

O joelho é o maior complexo articular do corpo humano, uma articulação intermediária do membro inferior, que por meio dos movimentos de flexão – extensão controla a distância do corpo em relação ao solo. A condição necessária para uma grande mobilidade expõe o joelho a suscetíveis lesões traumáticas. É no movimento de extensão que o joelho torna-se mais vulnerável às fraturas nesta articulação e às lesões gerais. Os valores angulares de 5° a 10° denominam-se hiperextensão e os ângulos maiores que 10° caracterizam a condição de hipermobilidade articular. No estudo de Marino *et al.*⁽¹¹²⁾ buscou-se identificar precocemente a característica de genu recurvato para prevenção de futuras lesões e alterações posturais em 1.120 crianças de quatro a sete anos de idade, utilizando-se o goniômetro para quantificação angular do movimento de extensão do joelho. Estes autores identificaram a hiperextensão em 12,5% da amostra, que foi encaminhada para tratamento fisioterapêutico preventivo e, concluíram que a investigação precoce desta característica permite o realinhamento dos joelhos pela reeducação postural e proteção para futuras lesões e/ou fraturas.⁽¹¹²⁾

Alterações em coluna vertebral também ocorrem com frequência nos indivíduos hipermóveis; a cifose postural, resultante da estrutura ligamentosa frouxa e má ergonomia postural,^(8,104) e a escoliose estão entre as manifestações mais frequentes.^(38,43,105,107) Embora estas manifestações ocorram com frequência nos indivíduos hipermóveis, no presente estudo

nenhum paciente apresentou alteração em coluna vertebral, porém 14% deles manifestaram dor na coluna vertebral.

Adolescência é uma fase de importantes alterações físicas e maturacionais com alterações fisiológicas que se manifestam de forma mais intensa durante este período.⁽¹⁹⁵⁾ Desta forma, as identificações das características nas crianças sugeriram estudos com adolescentes, em um período que se estabelece a postura corporal definitiva do adulto;^(154,196,197) os problemas de postura implicarão em limitações e dor, que dentre outras, na coluna vertebral, em especial, na região lombar, acomete cerca de 80% da população em algum período da vida.⁽¹⁹⁸⁾

Embora exista um grande número de estudos sobre as manifestações musculoesqueléticas em indivíduos com HA, ainda é preciso aprofundar pesquisas na área, uma vez que a diferenciação entre indivíduos hipermóveis ou não, ainda não está bem definida, assim como o nível ótimo de mobilidade para a promoção à saúde física.^(154,199,200) No Brasil, cabe investigação por suas peculiaridades, com sua grandeza geográfica, climas diferenciados, características socioculturais bem distintas e colonização diversificada.^(156,201)

Considerando que a condição de HA nem sempre é dolorosa, mas quando presente a dor ocorre antes do surgimento de alterações radiográficas, essa condição tende a induzir erro médico, sendo de difícil diagnóstico por profissionais sem treinamento especializado; além disso, como essa condição não responde aos protocolos de tratamento padrão, pode evoluir para o desgaste articular prematuro e resultar em maior taxa de falha para o

tratamento clínico e cirúrgico, como resultado da SED-TH/SEDh não diagnosticada ou mal diagnosticada.⁽⁸⁾

Cirurgiões ortopédicos e outros profissionais de saúde devem estar cientes da relação entre hiper mobilidade e lesões musculoesqueléticas para evitar testes de diagnóstico desnecessários e gestão inadequada. Terapia prolongada e condicionamento geral são normalmente necessários, com especial ênfase na melhoria da força e da propriocepção para tratar os sintomas e prevenir futuras lesões. Cirurgiões ortopédicos devem reconhecer as implicações de síndromes de mobilidade articular na gestão e reabilitação de várias lesões musculoesqueléticas e doenças ortopédicas.⁽²⁰²⁾

Outras manifestações foram identificadas no presente estudo, porém não encontradas na literatura especializada, dentre elas, “sinal do cumprimento” (36,8%), perceptível pela maciez atípica da mão; manchas “café com leite” 38,6%, em tom marrom em diferentes partes do corpo; manchas brancas (10,5%); manchas vermelhas (7%); hábito de sentar na posição “W” (42,1%) e “dor na barriga” desde bebê (24,6%).

- **Tratamento da Hiper mobilidade Articular e da Síndrome de Ehlers-Danlos Hiper móvel**

Crianças e adolescentes com HA ou com SED-TH/SEDh apresentam sinais e sintomas complexos frequentemente desafiantes para o gerenciamento efetivo dos terapeutas. A assistência fisioterapêutica desempenha um papel

central na gestão de indivíduos com desordens relacionadas à hipermobilidade na equipe multidisciplinar.^(12,134,161,162, 203)

Embora as principais características clínicas da SED-TH/SEDh geralmente afetem as articulações, evidências recentes indicam um espectro mais amplo de sintomas/disfunções, envolvendo praticamente todos os principais sistemas e órgãos. Desta forma, a pesquisa clínica em SED-TH/SEDh deve incluir a reumatologia, genética clínica, neurologia, psicologia clínica, oftalmologia, cardiologia e ginecologia/obstetrícia, entre outras especialidades; assim, os princípios de gestão são com base em uma abordagem multidisciplinar, abrangendo abordagens farmacológicas, físicas e ocupacionais, aspectos cirúrgicos e nutricionais, bem como recomendações gerais de estilo de vida.⁽²¹⁾

Em geral, um paciente com SED-TH/SEDh necessita de monitorização ecocardiograma com um cardiologista a cada dois a cinco anos, acompanhamento uma vez por ano com cirurgião ortopédico, avaliação com cirurgião oral e maxilofacial em função dos problemas da articulação temporomandibular, com oftalmologista em função das alterações oculares comuns nestes indivíduos e com urologista e uroginecologista quando são suspeitas as manifestações urológicas. A consulta com neurologista e/ou neurocirurgião é importante para descartar a malformação Arnold Chiari Tipo 1, uma vez que os sintomas dessa malformação envolvem dor prolongada na região cervical, dor de cabeça intensa, fraqueza muscular, dormência ou alteração da sensibilidade nos membros e dificuldade de equilíbrio; sintomas estes observados em indivíduos com HA. Na suspeita de ansiedade e/ou

depressão a intervenção psicológica e/ou psiquiatria também devem ser realizadas. A consulta alergológica também pode ser necessária quando há múltiplas reações medicamentosas e/ou alergias alimentares, comuns em indivíduos com SED-TH/SEDh. Um especialista em sistema nervoso autônomo deve ser consultado quando sinais e sintomas da Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) ou outras manifestações do sistema nervoso autônomo estão presentes. O gerenciamento inclui fisioterapia e hidroterapia visando o fortalecimento muscular simétrico e generalizado e a melhora da acuidade proprioceptiva, incluindo manipulações do tecido conjuntivo profundo, terapia ocupacional quando punhos e dedos estão envolvidos e terapia comportamental cognitiva para ajuste adequado à natureza crônica da condição. A nutrição tem um papel importante no tratamento de SED-TH/SEDh, e as deficiências nutricionais devem ser investigadas e tratadas.⁽¹⁰³⁾

Um conhecimento profundo das manifestações gastrointestinais e sua gestão é obrigatória para evitar morbidade e mortalidade desnecessárias.^(102,164) Taxa aumentada de doença celíaca foi identificada na SED-TH/SEDh, sugestiva de má absorção intestinal como possível fator decorrente da fadiga.^(127,165)

O alívio da dor crônica com o uso de medicamentos pelos indivíduos com HAG tem algum sucesso, porém este método é pouco eficaz para a maioria deles⁽¹⁵⁹⁾ em função da persistência da causa da dor. O uso de medicamentos pode ainda ser mais prejudicial por aumentar a incidência de refluxo gastroesofágico.⁽¹²⁷⁾ Apesar disso, as opções não cirúrgicas para o tratamento

da dor nas articulações devem ser esgotadas antes da recomendação de métodos cirúrgicos.^(49,160)

Exercícios físicos de baixo impacto, isométrico e fortalecimento excêntrico são eficazes para dor crônica musculoesquelética por produzirem melhora da propriocepção e da postura, aumentar a força muscular e estabilizar articulações específicas, tais como a coluna vertebral, ombro e joelho;⁽⁸⁾ portanto, são essenciais para alívio da dor.⁽²⁰³⁾

Apesar da incidência relativamente alta da SED-TH/SEDh, o tratamento ainda é ineficaz. Estudos mostram que muitos fisioterapeutas e outros profissionais de saúde não estão familiarizados com os critérios diagnóstico, prevalência ou características clínicas apresentada pelos indivíduos afetados,⁽²⁰⁴⁻²⁰⁶⁾ além disso, profissionais da saúde experimentam uma falta de consciência dessa condição,⁽²⁰⁴⁻²⁰⁸⁾ que prescinde do conhecimento do performance motor da criança.^(209, 210) e do adolescente⁽²¹¹⁾ para melhor compreensão da tolerância aos exercícios.⁽²¹²⁾

Neste contexto, a assistência à essa população necessita da compreensão da diversidade das manifestações sistêmicas, com base nos transtornos do espectro hipermóvel,^(156,213) para que se promova a inclusão social das crianças e adolescentes acometidos.⁽²¹⁴⁾

Assim, considerando a natureza multissistêmica da SED-TH/SEDh sugere-se investigar HA e outras manifestações clínicas em crianças com dor crônica idiopática e incentivar que médicos pediatras incluam o escore de Beighton em sua consulta de rotina. Além disso, é necessária que a percepção

para esta condição seja desenvolvida nos consultórios de médicos pediatras e nos Programas de Saúde da Família e junto às Unidades Básicas de Saúde.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

A maioria das crianças e adolescentes da amostra total preenche as variáveis do escore de Beighton para hiper mobilidade articular, com predomínio para as variáveis dos membros superiores.

A capacidade de sentar na posição “W” e de utilizar de apoio atípico da caneta para a escrita são as habilidades corporais mais frequentes na amostra estudada.

Aproximadamente metade da amostra total preenche os critérios de Brighton para a SED-TH/SEDh e as variáveis artralgia e sinais de pele, associadas à hiper mobilidade, estão presentes na maioria dos indivíduos avaliados.

Manifestações de sinais e sintomas clínicos, musculoesqueléticos e extraesqueléticos, foram frequentes na amostra total, com destaque para as ortopédicas, dermatológicas, neurológicas, psicosociais, gastrointestinais, bucomaxilofaciais e otorrinolaringológicas.

Diante desses achados fica claro que caracterizar crianças e adolescentes com articulações hiper móveis e identificar precocemente sinais e sintomas comuns à SED-TH/SEDh e outras manifestações clínicas é de extrema importância para intervenção precoce, assim como, a necessidade de estudos populacionais com crianças e adolescentes para ampliação da investigação do impacto dessas manifestações sistêmicas e desconhecidas ainda na infância e suas consequências na vida adulta.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De La Puente L, Ladino B J, Riveros JP. Qué tan frecuente es la hiperlaxitud articular en pediatría? Experiencia del hospital San Juan de Dios. *Rev Chil Reumatol* 2014; 30:20-5.
2. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004; 127:491-500.
3. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, *et al.* The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:8-26.
4. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82:1-11.
5. Hamonet C, Gompel A, Mazaltarine G, Brock I, Baeza-Velasco C, Zeitoun JD, *et al.* Ehlers-Danlos Syndrome or Disease? *J Syndromes* 2015; 2:5.
6. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*. 2nd. ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Inc.; 2002. p. 687-725.
7. Shirley ED, Demaio M, Bodurtha J. Ehlers-danlos syndrome in orthopaedics: etiology, diagnosis, and treatment implications. *Sports Health* 2012; 4:394-403.
8. Ericson WB Jr, Wolman R. Orthopaedic management of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:188-94.

9. Littré E, Bailliere JB. Oeuvres complètes d'Hippocrate. Paris: La Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine de Paris; 1840.
10. Asociación Síndromes de Ehlers-Danlos e Hiperlaxitud. Ehlers Danlos. Disponível em: <https://ehlersdanlos.org.es/sindrome-de-hiperlaxitud-articular>. Acessado em: 29/07/2017.
11. Hamonet C, Ducret L, Layadi K, Baeza-Velasco C. Historia y actualidad del Síndrome de Ehlers-Danlos-Tschernogobow. Cuad Neuropsicol 2016; 10:17-31.
12. Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. Man Ther 2007; 12:298-309.
13. Grahame R. Ehlers-Danlos syndrome. S Afr Med J 2016; 106(6 Suppl 1):S45-6.
14. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol 2000; 27:1777-9.
15. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet 1998; 77:31-7.
16. Hakim AJ, Grahame R. Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction? Rheumatology Oxford 2004; 43:1194-5.

17. De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, De Backer T, De Paepe A, Calders P. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Res Dev Disabil* 2013; 34:873-81.
18. Pacey V, Adams RD, Tofts L, Munns CF, Nicholson LL. Joint hypermobility syndrome subclassification in paediatrics: a factor analytic approach. *Arch Dis Child* 2015; 100:8-13.
19. Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, Dean WB, Hamel BC, Otero M, *et al.* Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 73:214-7.
20. Malfait F, Syx D, Vlummens P, Symoens S, Nampoothiri S, Hermanns-Lê T, *et al.* Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4-sulfotransferase 1 encoding CHST14 gene. *Hum Mutat* 2010; 31:1233-9.
21. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:148-57.
22. Wijnhoven HA, de Vet HC, Picavet HS. Explaining sex differences in chronic musculoskeletal pain in a general population. *Pain* 2006; 124:158-66.
23. Hakim A, O'Callaghan C, De Wandele I, Stiles L, Pocinki A, Rowe P. Cardiovascular autonomic dysfunction in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:168-74.

24. Fikree A, Chelimsky G, Collins H, Kovacic K, Aziz Q. Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:181-7.
25. Hakim A, De Wandele I, O'Callaghan C, Pocinki A, Rowe P. Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:175-80.
26. Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabré A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, *et al.* Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:237-45.
27. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, *et al.* Hypermobility Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:48-69.
28. Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol* 2006; 24:521-33.
29. Mulvey MR, Macfarlane GJ, Beasley M, Symmons DP, Lovell K, Keeley P, *et al.* Modest association of joint hypermobility with disabling and limiting musculoskeletal pain: results from a large-scale general population-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:1325-33.
30. Castori M. Joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type): an updated critique. *G Ital Dermatol Venereol* 2013; 148:13-36.

31. Bravo JF. Síndrome de Ehlers-Danlos con especial énfasis en el síndrome de hiperlaxitud articular. *Rev Med Chil* 2009; 137:1488-97.
32. Bravo JF. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III, llamado también Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA): Epidemiología y manifestaciones clínicas. *Rev Chil Reumatol* 2010; 26:194-202.
33. Henkel G. Strides in Recognition and Management of Joint Hypermobility Syndrome. Disponível em: <http://www.the-rheumatologist.org/article/function-despite-pain/?singlepage=1&theme=print-friendly>. Acessado em: 29/07/2017.
34. Hamonet C. Les douleurs dans le syndrome d'Ehlers-Danlos (à propos de 644 cas avec un test de Beighton égal ou supérieur à 4/9). *J Réadaptation Médicale* 2013; 33:51-3.
35. Mintz-Itkin R, Lerman-Sagie T, Zuk L, Itkin-Webman T, Davidovitch M. Does physical therapy improve outcome in infants with joint hypermobility and benign hypotonia? *J Child Neurol* 2009; 24:714-9.
36. Mack KJ. Management of chronic daily headache in children. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1479-86.
37. Tobias JH, Deere K, Palmer S, Clark EM, Clinch J. Joint hypermobility is a risk factor for musculoskeletal pain during adolescence: findings of a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1107-15.
38. Czaprowski D. Generalised joint hypermobility in caucasian girls with idiopathic scoliosis: relation with age, curve size, and curve pattern. *Scientific World J* 2014; 2014:1-6.

39. Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, Tabbers MM, Hilbink M, Deckers-Kocken JM. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2014; 103:365-72.
40. Landry BW, Fischer PR, Driscoll SW, Koch KM, Harbeck-Weber C, Mack KJ, *et al.* Managing Chronic Pain in Children and Adolescents: A Clinical Review *PMR* 2015; 7(11 Suppl):S295-315.
41. Baeza-Velasco C, Pailhez G, Bulbena A, Baghdadli A. Joint hypermobility and the heritable disorders of connective tissue: clinical and empirical evidence of links with psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37(1):24-30.
42. Bulbena A, Pailhez G, Bulbena-Cabré A, Mallorquí-Bagué N, Baeza-Velasco C. Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: two and a half decades of progress toward a new phenotype. *Adv Psychosom Med* 2015; 34:143-57.
43. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(6):744-50.
44. Kemp S, Roberts I, Gamble C, Wilkinson S, Davidson JE, Baidam EM, *et al.* A randomized comparative trial of generalized vs targeted physiotherapy in the management of childhood hypermobility. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:315-25.
45. Scheper MC, Juul-Kristensen B, Rombaut L, Rameckers EA, Verbunt J, Engelbert RH. Disability in Adolescents and Adults Diagnosed With Hypermobility-Related Disorders: A Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97:2174-87.

46. Fatoye F, Palmer S, Macmillan F, Rowe P, van der Linden M. Proprioception and muscle torque deficits in children with hypermobility syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:152-7.
47. Schubert-Hjalmarsson E, Ohman A, Kyllerman M, Beckung E. Pain, balance, activity, and participation in children with hypermobility syndrome. *Pediatr Phys Ther* 2012; 24:339-44.
48. Pacey V, Tofts L, Adams RD, Munns CF, Nicholson LL. Quality of life prediction in children with joint hypermobility syndrome. *J Paediatr Child Health* 2015; 51:689-95.
49. Daniels AH, DePasse JM, Kamal RN. Orthopaedic surgeon burnout: Diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Orthop Surg* 2016; 24:213-9.
50. Kirby A, Davies R. Developmental Coordination Disorder and Joint Hypermobility Syndrome--overlapping disorders? Implications for research and clinical practice. *Child Care Health Dev* 2007; 33:513-9.
51. Pacey V, Tofts L, Adams RD, Munns CF, Nicholson LL. Exercise in children with joint hypermobility syndrome and knee pain: a randomised controlled trial comparing exercise into hypermobile versus neutral knee extension. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013; 11:30.
52. Kirby A, Davies R, Bryant A. Hypermobility syndrome and developmental coordination disorder: Similarities and features. *Int J Ther Rehabil* 2005; 12:431-7.
53. Falkerslev S, Baago C, Alkjær T, Remvig L, Halkjær-Kristensen J, Larsen PK, *et al.* Dynamic balance during gait in children and adults with

- Generalized Joint Hypermobility Clin Biomech (Bristol, Avon). 2013; 28:318-24.
54. Jansson A, Saartok T, Werner S, Renstrom P. General joint laxity in 1845 Swedish school children of different ages: age- and gender-specific distributions. *Acta Paediatr* 2004; 93:1202-6.
55. Birt L, Pfeil M, MacGregor A, Armon K, Poland F. Adherence to home physiotherapy treatment in children and young people with joint hypermobility: a qualitative report of family perspectives on acceptability and efficacy. *Musculoskeletal Care* 2014; 12:56-61.
56. Burcharth J, Rosenberg J. Gastrointestinal surgery and related complications in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Dig Surg* 2012; 29:349-57.
57. Jacks SK, Zirwas MJ. Abnormal wound healing related to high-dose systemic corticosteroid therapy in a patient with Ehlers-Danlos syndrome benign hypermobility Type. *Cutis* 2016; 98:E20-E23.
58. Nelson JA, Fischer J, Chung CC, Wink J, Wes A, Serletti JM, *et al.* Readmission following ventral hernia repair: a model derived from the ACS-NSQIP datasets. *Hernia* 2015; 19:125-33.
59. Tinkle BT. *Joint Hypermobility Handbook- A Guide for the Issues & Management of Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type and the Hypermobility Syndrome.* Niles (IL): Left Paw Press; 2010.
60. Dolan AL, Mishra MB, Chambers JB, Grahame R. Clinical and echocardiographic survey of the Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Rheumatol* 1997; 36:459-62.

61. McDonnell NB, Gorman BL, Mandel KW, Schurman SH, Assanah-Carroll A, Mayer SA, *et al.* Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A* 2006; 140:129-36.
62. Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, Gao Z, Tinkle BT. Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* 2011; 158:826-30.
63. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation* 2014; 129:2158-70.
64. Kozanoglu E, Coskun Benlidayi I, Eker Akilli R, Tasal A. Is there any link between joint hypermobility and mitral valve prolapse in patients with fibromyalgia syndrome? *Clin Rheumatol* 2016; 35:1041-4.
65. Rowe P, Barron D, Calkins H, Maumenee I, Tong P, Geraghty M. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* 1999; 135:494-9.
66. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med* 2003; 115:33-40.
67. Mathias CJ, Low DA, Iodice V, Owens AP, Kirbis M, Grahame R. Postural tachycardia syndrome-current experience and concepts. *Nat Rev Neurol* 2011; 8:22-34.

68. Eccles J, Owens A, Harrison N, Grahame R, Critchley H. Joint hypermobility and autonomic hyperactivity: an autonomic and functional neuroimaging study. *Lancet* 2015; 387:S40.
69. De Wandele I, Calders P, Peersman W, Rimbaut S, De Backer T, Malfait F, *et al.* Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: a comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44:353-61.
70. Maeland S, Assmus J, Berglund B. Subjective health complaints in individuals with Ehlers Danlos syndrome: A questionnaire study. *Int J Nurs Stud* 2011; 48:720-4.
71. Fikree A, Aziz Q, Sifrim D. Mechanisms underlying reflux symptoms and dysphagia in patients with joint hypermobility syndrome, with and without postural tachycardia syndrome. *Neurogastroenterol Moil* 2017; 29:e13029.
72. McIntosh LJ, Mallett VT, Frahm JD, Richardson DA, Evans MI. Gynecologic disorders in women with Ehlers-Danlos syndrome. *J Soc Gynecol Investig* 1995; 2:559-64.
73. de Kort LM, Verhulst JA, Engelbert RH, Uiterwaal CS, de Jong TP. Lower urinary tract dysfunction in children with generalized hypermobility of joints. *J Urol* 2003; 170:1971-4.
74. Arunkalaivanan AS, Morrison A, Jha S, Blann A. Prevalence of urinary and faecal incontinence among female members of the Hypermobility Syndrome Association (HMSA). *J Obstet Gynaecol* 2009; 29:126-8.

75. Castori M, Camerota F, Celletti C, Danese C, Santilli V, Saraceni VM, *et al.* Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:556-64.
76. Beiraghdar F, Rostami Z, Panahi Y, Einollahi B, Teimoori M. Vesicourethral reflux in pediatrics with hypermobility syndrome. *Nephrourol Mon* 2013; 5:924-7.
77. Derpapas A, Cartwright R, Upadhyaya P, Bhide AA, Digesu AG, Khullar V. Lack of association of joint hypermobility with urinary incontinence subtypes and pelvic organ prolapse. *BJU Int* 2015; 115:639-43.
78. Hagberg C, Berglund B, Korpe L, Andersson-Norinder J. Ehlers-Danlos syndrome (EDS) focusing on oral symptoms: a questionnaire study. *Orthod Craniofac Res* 2004; 7:178-85.
79. Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padua L. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:2406-8.
80. Zarate N, Farmer AD, Grahame R, Mohammed SD, Knowles CH, Scott SM, *et al.* Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:252-e78.
81. Baeza-Velasco C, Gély-Nargeot MC, Bulbena Vilarrasa A, Bravo JF. Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. *Rheumatol Int* 2011; 31:1131-6.

82. Branson JA, Kozłowska K, Kaczynski KJ, Roesler TA. Managing chronic pain in a young adolescent girl with Ehlers-Danlos syndrome. *Harv Rev Psychiatry* 2011; 19:259-70.
83. Rombaut L, Malfait F, De Paepe A, Rimbaut S, Verbruggen G, De Wandele I, *et al.* Impairment and impact of pain in female patients with Ehlers-Danlos syndrome: a comparative study with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1979-87.
84. Berglund B, Pettersson C, Pigg M, Kristiansson P. Self-reported quality of life, anxiety and depression in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a questionnaire study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16:89.
85. Sinibaldi L, Ursini G, Castori M. Psychopathological manifestations of joint hypermobility and joint hypermobility syndrome/ Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: The link between connective tissue and psychological distress revised. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C:97-106.
86. Hershenfeld SA, Wasim S, McNiven V, Parikh M, Majewski P, Faghfoury H, *et al.* Psychiatric disorders in Ehlers-Danlos syndrome are frequent, diverse and strongly associated with pain. *Rheumatol Int* 2016; 36:341-8.
87. Adair SM, Hecht C. Association of generalized joint hypermobility with history, signs, and symptoms of temporomandibular joint dysfunction in children. *Pediatr Dent* 1993; 15:323-6.
88. Sipilä K, Suominen AL, Alanen P, Heliövaara M, Tiittanen P, Könönen M. Association of clinical findings of temporomandibular disorders (TMD) with self-reported musculoskeletal pains. *Eur J Pain* 2011; 15:1061-7.

89. Nosouhian S, Haghighat A, Mohammadi I, Shadmehr E, Davoudi A, Badrian H. Temporomandibular joint hypermobility manifestation based on clinical observations. *J Intl Oral Health* 2015; 7:1-4.
90. Rahman N, Dunstan M, Teare MD, Hanks S, Douglas J, Coleman K, *et al.* Ehlers-Danlos syndrome with severe early-onset periodontal disease (EDS-VIII) is a distinct, heterogeneous disorder with one predisposition gene at chromosome 12p13. *Am J Hum Genet* 2003; 73:198-204.
91. Arendt-Nielsen L, Kaalund S, Bjerring P, Hogsaa B. Insufficient effect of local analgesics in Ehlers Danlos type III patients (connective tissue disorder). *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34:358-61.
92. Hakim AJ, Grahame R, Norris P, Hopper C. Local anaesthetic failure in joint hypermobility syndrome. *J R Soc Med* 2005; 98:84-5.
93. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med* 2005; 34:298-307.
94. De Coster PJ, Van den Berghe LI, Martens LC. Generalized joint hypermobility and temporomandibular disorders: inherited connective tissue disease as a model with maximum expression. *J Orofac Pain* 2005; 19:47-57.
96. Easton V, Bale P, Bacon H, Jerman E, Armon K, Macgregor AJ. A89: The Relationship Between Benign Joint Hypermobility Syndrome and Developmental Coordination Disorders in Children. *Arthritis Rheum* 2014; 66 Suppl 3:S124.
97. Jacome DE. Headache in Ehlers-Danlos syndrome. *Cephalalgia* 1999; 19:791-6.

98. Rozen TD, Roth JM, Denenberg N. Cervical spine joint hypermobility: a possible predisposing factor for new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2006; 26:1182-5.
99. Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, McDonnell NB, Francomano CA. Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and chiari malformation type I in patients with hereditary disorders of connective tissue. *J Neurosurg Spine* 2007; 7:601-9.
100. Murray B, Yashar BM, Uhlmann WR, Clauw DJ, Petty EM. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients' lived experience. *Am J Med Genet A* 2013; 161A:2981-8.
101. Neilson D, Martin VT. Joint hypermobility and headache: Understanding the glue that binds the two together - Part 1. *Headache* 2014; 54:1393-402.
102. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C:84-96.
103. Gazit Y, Jacob G, Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7:e0034.
104. el-Shahaly HA, el-Sherif AK. Is the benign joint hypermobility syndrome benign? *Clin Rheumatol* 1991; 10:302-7.
105. Ainsworth SR, Aulicino PL. A survey of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 1993; (286):250-6.

106. Stanitski DF, Nadjarian R, Stanitski CL, Bawle E, Tsipouras P. Orthopaedic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop*. 2000; 376:213-21.
107. Stern CM, Pepin MJ, Stoler JM, Kramer DE, Spencer SA, Stein CJ. Musculoskeletal Conditions in a Pediatric Population with Ehlers-Danlos Syndrome. *J Pediatr* 2016; 181:261-6.
108. Berglund B, Nordström G, Hagberg C, Mattiasson AC. Foot pain and disability in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): impact on daily life activities. *Disabil Rehabil* 2005; 27:164-9.
109. Ross A, Hauser MD, Phillips HJ. Treatment of Joint Hypermobility Syndrome, including Ehlers-Danlos Syndrome, with Hackett-Hemwall Prolotherapy. *J Prolotherapy* 2011; 3:612-29.
110. Evans AM, Rome K. A Cochrane review of the evidence for non-surgical interventions for flexible pediatric flat feet. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011; 47:69-89.
111. Rigoldi C, Galli M, Cimolin V, Camerota F, Celletti C, Tenore N, *et al*. Gait strategy in patients with Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2012; 33:437-42.
112. Marino LHC, Lamari N, Marino Jr NW. Hiper mobilidade articular nos joelhos da criança. *Arq Ciênc Saúde* 2004; 11:124-7.
113. Mallik AK, Ferrell WR, McDonald AG, Sturrock RD. Impaired proprioceptive acuity at the proximal interphalangeal joint in patients with the hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol* 1994; 33:631-7.

114. Everman DB, Robin NH. Hypermobility syndrome. *Pediatr Rev* 1998; 19:111-7.
115. Kerr A, Macmillan CE, Uttley WS, Luqmani RA. Physiotherapy for children with hypermobility syndrome. *Physiotherapy* 2000; 86:313-7.
116. Fatoye FO, Mosaku SK, Komolafe MA, Eegunranti BA, Adebayo RA, Komolafe EO, *et al.* Depressive symptoms and associated factors following cerebrovascular accident among Nigerians. *JMH* 2009; 18:224-32.
117. Ramesh R, Von Arx O, Azzopardi T, Schranz PJ. The risk of anterior cruciate ligament rupture with generalised joint laxity. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87:800-3.
118. Myer GD, Ford KR, Paterno MV, Nick TG, Hewett TE. The effects of generalized joint laxity on risk of anterior cruciate ligament injury in young female athletes. *Am J Sports Med* 2008; 36:1073-80.
119. Simpson MR. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *J Am Osteopath Assoc* 2006; 106:531-6.
120. Rombaut L, De Paepe A, Malfait F, Cools A, Calders P. Joint position sense and vibratory perception sense in patients with Ehlers-Danlos syndrome type III (hypermobility type). *Clin Rheumatol* 2010; 29:289-95.
121. Rombaut L, Malfait F, Cools A, De Paepe A, Calders P. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Disabil Rehabil* 2010; 32:1339-45.

122. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Cools A, Thijs Y, De Paepe A, *et al.* Medication, surgery, and physiotherapy among patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92:1106-12.
123. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Mahieu N, Thijs Y, Segers P, *et al.* Muscle-tendon tissue properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:766-72.
124. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Taes Y, Thijs Y, De Paepe A, *et al.* Muscle mass, muscle strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1584-92.
125. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG. Pain in ehlers-danlos syndrome is common, severe, and associated with functional impairment. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40:370-8.
126. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40:267-74.
127. Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M, *et al.* Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet A* 2012; 158A:2055-70.

128. Cazzato D, Castori M, Lombardi R, Caravello F, Bella ED, Petrucci A, *et al.* Small fiber neuropathy is a common feature of Ehlers-Danlos syndromes. *Neurology* 2016; 87:155-9.
129. Sparto PJ, Parnianpour M, Reinsel TE, Simon S. The effect of fatigue on multijoint kinematics, coordination, and postural stability during a repetitive lifting test. *J Orthopaedic Sport Phys Therap* 1997; 25:3-12.
130. Dickin DC, Doan JB. Postural stability in altered and unaltered sensory environments following fatiguing exercise of lower extremity joints. *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18:765-72.
131. Castori M, Sperduti I, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type). *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:998-1005.
132. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue is associated with muscle weakness in Ehlers-Danlos syndrome: An explorative study. *Physiotherapy* 2011; 97:170-4.
133. Ali Zekry O, Ali Ahmed M, Ali Elsayed Abd Elwahid H. The impact of fatigue on health related quality of life in adolescents with benign joint hypermobility syndrome. *Egypt Rheumatol* 2013; 35:77-85.
134. Scheper MC, de Vries JE, de Vos R, Verbunt J, Nollet F, Engelbert RH. Generalized joint hypermobility in professional dancers: a sign of talent or vulnerability? *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:651-8.

135. Verbraecken J, Declerck A, Van de Heyning P, De Backer W, Wouters EF. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan: A questionnaire study. *Clin Genet* 2001; 60:360-5.
136. Ofluoglu D, Gunduz OH, Kul-Panza E, Guven Z. Hypermobility in women with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2006; 25:291-3.
137. Ting TV, Hashkes PJ, Schikler K, Desai AM, Spalding S, Kashikar-Zuck S. The role of benign joint hypermobility in the pain experience in juvenile fibromyalgia: An observational study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10:16.
138. Dauvilliers Y, Touchon J. Sleep in fibromyalgia: review of clinical and polysomnographic data. *Neurophysiol Clin* 2001; 31:18-33.
139. Besteiro González JL, Suárez Fernández TV, Arboleya Rodríguez L, Muñiz J, Lemos Giráldez S, Alvarez Fernández A. Sleep architecture in patients with fibromyalgia. *Psicothema* 2011; 23:368-73.
140. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child* 1999; 80:188-91.
141. Bravo JF, Wolff C. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 54:515-23.
142. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:502-7.
143. Yuan SM, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Med J* 2010; 128:360-6.

144. Gedalia A, Press J, Buskila D. Diffuse musculoskeletal pain syndromes in pediatric practice. *J Clin Rheumatol* 1996; 2:325-30.
145. Murray KJ, Woo P. Benign joint hypermobility in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:489-91.
146. Kajbafzadeh AM, Sharifi-Rad L, Seyedian SS, Mozafarpour S, Paydary K. Generalized joint hypermobility and voiding dysfunction in children: is there any relationship? *Eur J Pediatr* 2014; 173:197-201.
147. Grahame R. Joint hypermobility: emerging disease or illness behaviour? *Clin Med (Lond)* 2013; 13 Suppl 6:s50-2.
148. Castori M, Colombi M. Generalized joint hypermobility, joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C:1-5.
149. Beighton P, Solomon I, Soskolne L. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32:413-8.
150. Engelbert RH, Bank RA, Sakkers RJ, Helders PJ, Beemer FA, Uiterwaal CS. Pediatric generalized joint hypermobility with and without musculoskeletal complaints: a localized or systemic disorder? *Pediatrics* 2003; 111:e248-54.
151. Tofts LJ, Elliot EJ, Munns C, Pacey V, Sillence DO. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: A review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online* 2009; 7:1.
152. Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on

- reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol* 2007; 34:798-803.
153. Forléo LH, Hilário MO, Peixoto AL, Naspitz C, Goldenberg J. Articular hypermobility in school children in Sao Paulo, Brazil. *J Rheumatol* 1993; 20:916-7.
154. Lamari NM, Chueire AG, Cordeiro JA. Analysis of joint mobility patterns among preschool children. *São Paulo Med J* 2005; 123:119-23.
155. de León Ojeda NE, Castillo González D. Trastornos hereditarios de la fibra colágena. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* 2014; 30:405-7.
156. Lamari NM, Lamari MM. Characterization of brazilian children with joint hypermobility. *Int J Physiatry* 2016; 2:011.
157. Rikken-Bultman DG, Wellink L, van Dongen PW. Hypermobility in two Dutch school populations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73:189-92.
158. Quatman CE, Ford KR, Myer GD, Paterno MV, Hewett TE. The effects of gender and pubertal status on generalized joint laxity in young athletes. *J Sci Med Sport* 2008; 11:257-63.
159. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol* 2014; 33:451-9.
160. Weinberg J, Doering C, McFarland EG. Joint surgery in Ehlers-Danlos patients: Results of a survey. *Am J Orthop* 1999; 28:406-9.

161. Palmer S, Bailey S, Barker L, Barney L, Elliott A. The effectiveness of therapeutic exercise for joint hypermobility syndrome: a systematic review. *Physiotherapy* 2014; 100:220-7.
162. McCormack M. Head of Physiotherapy, Teaching the Hypermobile Dancer. The Royal Ballet Company. 2 ed. London(UK): The IADMS Bulletin for Teachers; 2010.
163. Grahame R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children). *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:485-7.
164. Solomon JA, Abrams L, Lichtenstein GR. GI manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2282-8.
165. Beckers AB, Keszthelyi D, Fikree A, Vork L, Masclee A, Farmer AD, *et al.* Gastrointestinal disorders in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: A review for the gastroenterologist. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29:e13013.
166. Sanches SB. Associação entre ansiedade e hiper mobilidade articular: estudos com diferentes amostras [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2014.
167. Camerota F, Castori M, Celletti C, Colotto M, Amato S, Colella A, *et al.* Heart rate, conduction and ultrasound abnormalities in adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Clin Rheumatol* 2014; 33:981-7.
168. Kozanoglu E, Coskun Benlidayi I, Eker Akilli R, Tasal A. Is there any link between joint hypermobility and mitral valve prolapse in patients with fibromyalgia syndrome? *Clin Rheumatol* 2016; 35:1041-4.

169. Wenstrup RJ, Meyer RA, Lyle JS, Hoehstetter L, Rose PS, Levy HP, *et al.* Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2002; 4:112-7.
170. Anstey A, Mayne K, Winter M, Van de Pette J, Pope FM. Platelet and coagulation studies in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol* 1991; 125:155-63.
171. Mast KJ, Nunes ME, Ruymann FB, Kerlin BA. Desmopressin responsiveness in children with Ehlers-Danlos syndrome associated bleeding symptoms. *Br J Haematol* 2009; 144:230-3.
172. Fikree A, Aktar R, Grahame R, Hakim AJ, Morris JK, Knowles CH, *et al.* Functional gastrointestinal disorders are associated with the joint hypermobility syndrome in secondary care: a case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:569-79.
173. Levy HP, Mayoral W, Collier K, Tio TL, Fracomano CA. Gastroesophageal reflux and irritable bowel syndrome in classical and hypermobile Ehlers Danlos syndrome (EDS). *Am J Hum Genet* 1999; 65:A69.
174. Yael Gazit, Jacob G. Ehlers–Danlos Syndrome- Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7:1-10.
175. Gharbiya M, Moramarco A, Castori M, Parisi F, Celletti C, Marengo M, *et al.* Ocular features in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type: a clinical and in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol* 2012; 154:593-600.

176. Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ. Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:27-33.
177. Rose KA, Morgan IG, Ip J, Kifley A, Huynh S, Smith W, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology* 2008; 115:1279-85.
178. Zadnik K. The Glenn A. Fry Award Lecture (1995). Myopia development in childhood. *Optom Vis Sci.* 1997; 74:603-8.
179. Rocha MNAM; MPA; Isaac DLC et al. Prevalência de doenças oculares e causas de comprometimento visual em crianças atendidas em um Centro de Referência em Oftalmologia do centro-oeste do Brasil. *Rev Bras Oftalmol.* 2014; 73 (4): 225-9.
180. Castori M et al. Spectrum of Mucocutaneous Manifestations in 277 Patients with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 9999:1-11 (2015).
181. Castori M, Voermans NC. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): A review. *Iran J Neurol* 2014; 13(4):190-208.
182. Jelsma LD, Geuze RH, Klerks MH, Niemeijer AS, Smits-Engelsman BC. The relationship between joint mobility and motor performance in children with and without the diagnosis of developmental coordination disorder. *BMC Pediatr* 2013; 13:35.
183. Morrison SC, Ferrari J, Smillie S. Assessment of gait characteristics and orthotic management in children with Developmental Coordination

- Disorder: preliminary findings to inform multidisciplinary care. *Res Dev Disabil* 2013; 34(10):3197-201.
184. Schievink WI, Gordon OK, Tourje J. Connective tissue disorders with spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension: a prospective study. *Neurosurgery* 2004; 54(1):65-70.
185. Smith. MD, Hussain M JSeth, Kazkaz H and Panicker JN. Stress urinary incontinence as the presenting complaint of benign joint hypermobility syndrome. *JRSM Short Rep.* 2012; 3(9): 66.
186. Connelly E, Hakim A, Davenport HS, Simmonds JV. A Study exploring the prevalence of Hypermobility Syndrome in a musculoskeletal triage clinic. *Physiother Res Pract* 2015; 36:43-53.
187. Clark CJ, Simmonds JV. An exploration of the prevalence of hypermobility and joint hypermobility syndrome in Omani women attending a hospital physiotherapy service. *Musculoskeletal Care* 2011; 9:1-10.
188. Hunt AE, Smith RM. Mechanics and control of the flat versus normal foot during the stance phase of walking. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2004; 19:391-7.
189. Cass AD, Camasta CA. A review of tarsal coalition and feet planovalgus: clinical examination, diagnostic imaging, and surgical planning. *J Foot Ankle Surg* 2010; 49:274-93.
190. Galli M, Cimolin V, Rigoldi C, Pau M, Costici P, Albertini G. The effects of low arched feet on foot rotation during gait in children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2014; 58:758-64.

191. Jankowicz-Szymanska A, Mikolajczyk E, Wojtanowski W. The effect of the degree of disability on nutritional status and flat feet in adolescents with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2013; 34:3686-90.
192. Cowie S, Parsons S, Scammell B, McKenzie J. Hypermobility of the first ray in patients with planovalgus feet and tarsometatarsal osteoarthritis. *Foot Ankle Surg* 2012; 18:237-40.
193. Pothrat C, Authier G, Viehweger E, Rao G. Multifactorial gait analysis of children with flat foot and hind foot valgus deformity. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2013; 16(Suppl 1):80-1.
194. Shaner JL, Karim AR, Casper DS, Ball CJ, Padegimas EM, Lonner JH. Routine Postoperative Laboratory Tests Are Unnecessary After Partial Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016; 31:2764-7.
195. Machado DRL, Bonfim MR, Costa LT. Pico de velocidade de crescimento como alternativa para classificação aturacional associada ao desempenho motor. *Rev Bras Cineantropom Desemp Hum* 2009; 11(1):14-21.
196. Andersson GBJ. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999; 354:581-5.
197. Lamari NM, Carvalho-Marino, LH, NW, Cordeiro JA, Pellegrini AM. FAT no adolescente após o pico de velocidade de crescimento em estatura. *Acta Ortop Bras* 2007; 15(1):25-9.
198. Kääriä S, Kaila-Kangas L, Kirjonen J, Riihimäki H, Luukonen R, Leino-Arjas P. Low back pain, work absenteeism, chronic back disorders, and clinical findings in the low back as predictors of hospitalization due to low

- back disorders: a 28-year follow-up of industrial employees. *Spine* 2005; 30:1211-8.
199. Mitakides J, Tinkle BT. Oral and mandibular manifestations in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:220-25.
200. Dadebo B, White J, George KP. A survey of flexibility training protocols and hamstring strains in professional football clubs in England. *Br J Sports Med* 2004; 8:388-94.
201. Glaner MF. Crescimento físico em adolescentes do norte gaúcho e oeste catarinense. *R Bras Ciênc Mov* 2005; 13:15-20.
202. Wolf JM, Cameron KL, Owens BD. Impact of joint laxity and hypermobility on the musculoskeletal system. *J Am Acad Orthop Surg* 2011; 19:463-71.
203. Engelbert RH, Juul-Kristensen B, Pacey V, de Wandele I, Smeenk S, Woinarosky N, *et al.* The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobility Ehlers Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:158-167.
204. Billings S, Deane JA, Bartholomew J, Simmonds JV. Knowledge and perceptions of joint hypermobility syndrome amongst pediatric physiotherapists. *J Physiother Pract Res* 2015; 36:33-51.
205. Lyell M, Simmonds JV, Deane JA. Future of education in hypermobility and hypermobility syndrome. *J Physiother Pract Res* 2016; 37:101-9.
206. Russek LN, LaShomb EA, Ware AM, Wesner SM, Westcott V. United States physical therapists' knowledge about joint hypermobility syndrome

- compared with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Physiother Res Int* 2016; 21:22-35.
207. Rombaut L, Scheper M, De Wandele I, De Vries J, Meeus M, Malfait F, *et al.* Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: Evidence for generalized hyperalgesia. *Clin Rheumatol* 2015; 34:1121-29.
208. Terry RH, Palmer ST, Rimes KA, Clark CJ, Simmonds JV, Horwood JP. Living with joint hypermobility syndrome: Patient experiences of diagnosis, referral and self-care. *Fam Pract* 2015; 32:354-8.
209. Hanewinkel-van Kleef YB, Helders PJ, Takken T, Engelbert RH. Motor performance in children with generalized hypermobility: The influence of muscle strength and exercise capacity. *Pediatr Phys Ther* 2009; 21:194-200.
210. Fatoye FA, Palmer S, van der Linden ML, Rowe PJ, Macmillan F. Gait kinematics and passive knee joint range of motion in children with hypermobility syndrome. *Gait Post* 2011; 33:447-51.
211. Lamari NM, Cordeiro JA, Marino LHC. Intervening factors in forward flexibility of the trunk in adolescents in sitting and standing position. *Minerva Pediatrica* 2010; 62(4):353-61.
212. Engelbert RH, van Bergen M, Henneken T, Helders PJ, Takken T. Exercise tolerance in children and adolescents with musculoskeletal pain in joint hypermobility and joint hypomobility syndrome. *Pediatrics* 2006; 118:e690-e696.

213. Lamari NM, Lamari MM, Medeiros MP. Systemic Manifestations of EhlersDanlos Syndrome Hypermobility Type. *MOJ cell Sciences* 2017; 4(2):00080.
214. Miller SMC, Lamari MM, Lamari NM. Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo Hiper mobilidade: Estratégias de Inclusão. *Arq Cien Saúde*. 2015; Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiper mobilidade: estratégias de inclusão. *Arq. Ciênc. Saúde*. 2015; 22(1):21-27

7. ANEXO

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.



Comitê de Ética em
Pesquisa em Seres Humanos
CEP/FAMERP

Parecer n.º 786.990

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa CAAE 34059614.8.0000.5415 sob a responsabilidade de Mateus Marino Lamari com o título "Análise exploratória de variáveis associadas à hiper mobilidade articular comuns às síndromes de Down e de Ehlers-Danlos" está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

São José do Rio Preto, 11 de setembro de 2014.

Prof. Dr. Fernando Batigália
Presidente do CEP/FAMERP

17 3201 5813
cepfamerp@famerp.br
Av. Brigadeiro Faria Lima 5416 | Vila São Pedro
15090-000 | São José do Rio Preto SP
www.famerp.br/cep.

8. APÊNDICES

8. APÊNDICES

Apêndice 1. TERMO DE ESCLARECIMENTO LIVRE E PÓS-ESCLARECIDO

(Obrigatório para as pesquisas Científicas em Seres Humanos – Resolução nº 196/96 – CNS)

I – Dados de identificação do participante:

Nome:.....
 Documento de identidade: Telefone: () -
 Sexo: () F () M Data de Nascimento:/...../..... Idade:.....
 Endereço:..... CEP:
 Bairro:..... Cidade:.....

II – Dados sobre a pesquisa científica:

**Título do Projeto: Análise exploratória de variáveis associadas à
hipermobilidade articular comuns a síndrome de Ehlers-Danlos
hipermóvel**

Declaro para fins devidos e legais ter sido convidado pelo fisioterapeuta Mateus Marino Lamari sob orientação da Prof. Dra. Erika Cristina Pavarino, docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, a participar de Livre e Espontânea Vontade de uma pesquisa com o Título: “Análise exploratória de variáveis associadas à hipermobilidade articular comuns a síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel”.

Fui esclarecido (a) que o pesquisador (a) têm como objetivos identificar a hipermobilidade articular nos meus braços, nas pernas e tronco e analisar os meus pés apoiados em uma plataforma localizada no solo, realizar RX dos pés, obter o peso corporal e a estatura para melhorar a saúde física e a qualidade de vida.

A participação consiste em submeter-se a um exame físico, questionário e radiograma (RX) dos pés. Entretanto, me garantiu que tenho toda a liberdade para não participar da pesquisa, ou ainda deixar de responder a perguntas que eu possa me sentir constrangido (a) ou mesmo pedir para retirar-me da pesquisa em qualquer momento ou ocasião, sem nenhum prejuízo caso eu assim desejar.

Os riscos são mínimos e conhecidos durante o exame das articulações das mãos, cotovelos, joelhos e coluna vertebral, que raramente poderá levar a um desconforto mínimo. Seus pés serão examinados por um equipamento posicionado no solo no qual você permanecerá rapidamente. No caso de identificação de anormalidades, você será comunicado e orientado para tratamento, se necessário. Você será atendido nos ambulatórios da rede pública de saúde, ou seja, sem nenhum custo. Queremos deixar claro que o seu nome nunca será divulgado, nem a origem das informações que você fornecer. Durante a pesquisa você poderá tirar qualquer dúvida a respeito do trabalho e se necessário, entrar em contato pelo telefone (17)3201 1213, no Ambulatório do Hospital de Base de São José do Rio Preto – SP. Caso tenha

questões sobre esse acordo ou alguma dúvida sobre seus direitos, você poderá ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, pelo telefone (17)3201-5700 (ramal 5813), com o Prof. Dr. Fernando Batigália.

Fui esclarecido (a) ainda de que meus dados não serão divulgados isoladamente, apenas de forma agrupada com dados de outros participantes, em eventos ou revistas científicas, garantindo, portanto, a confidencialidade das informações por mim prestadas. Não pagarei e não receberei nenhum recurso financeiro por participar desta pesquisa. Serei beneficiado pela atuação da equipe de reabilitação de imediato, uma vez que receberei assistência dos vários profissionais que compõem.

Caso eu não consiga assinar este termo meu cuidador responsável poderá assinar em meu lugar.

Em caso de dúvidas fui orientado (a) a fazer contato com o pesquisador Mateus Marino Lamari tel. (17) 99745 5577; (ou com o CEP - Comitê de Ética em Pesquisa) tel. 32015813.

Declaração Responsável Legal:

Eurecebi todas as informações suficientes e fui devidamente esclarecido(a) sobre o objetivo desta pesquisa, como está escrito neste termo, e declaro que consinto em participar da mesma por livre vontade, e não sofri nenhuma forma de pressão ou influência indevida.

Data:.....Assinatura:.....

Apêndice 2. Quadro 1. Avaliação de hiper mobilidade articular – Método de Beighton.

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP									
“Análise exploratória das variáveis comum à característica de Hiper mobilidade comuns à Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo Hiper mobilidade/ Síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvel (SED-TH/SEDh)”									
Nome: _____									
Registro Geral: Nº _____ Unidade Assistencial: _____							Data: ____/____/____		
Característica	Hiperextensão do 5º dedo		Aposição do Polegar		Hiperextensão do Cotovelo		Hiperextensão do Joelho		Hiperflexão do Tronco
	Lado	Ângulo	Escore	Toca	Não Toca	Ângulo	Escore	Ângulo	
Direito									
Esquerdo									
Escore Total:									

Apêndice 3. Critérios de Brighton (GRAHAME, 2000) para identificar a Síndrome de Ehlers-Danlos Tipo Hiper mobilidade/Síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvel (SED-TH/SEDh).

Critérios principais

- Escore de Beighton \geq 4 pontos: escore total_____
- Artralgia mais de três meses em quatro ou mais articulações

Critérios secundários

- Escore de Beighton com escore 1, 2 ou 3: escore total_____
- Artralgia mais de três meses em uma a três articulações ou dor nas costas a mais de três meses ou espondilose, espondilólise/espondilolistese
- Luxação ou subluxação em mais de uma articulação ou em uma articulação mais de uma vez
- Três ou mais lesões de tecidos moles (epicondilite/tenossinovite/bursite)
- Hábito marfanóide (alto, magro, razão envergadura/altura $>1,03$, razão do segmento superior/segmento inferior $<0,89$, aracnodactilia). Sinais positivos: Steinberg e Teste de Walker-Murdoch
- Pele anormal: estrias, hiperextensibilidade, pele fina, cicatrização fina
- Sinais dos olhos: pálpebras caídas, miopia, inclinação antimongolóide
- Varizes, hérnia, prolapso uterino/retal
- Prolapso da valva mitral

Pergunta: Seus pais, irmãos / irmãs ou filhos são hiper móveis?

- () dois critérios principais
- () um critério principal e dois secundários
- () quatro critérios secundários
- () dois critérios secundários e um parente de primeiro grau afetado

Obs: O diagnóstico de SED-TH/SEDh ocorre pela presença dos critérios principais ou de um deles e 2 critérios secundários, ou 4 critérios secundários, ou de 2 critérios secundários e 1 parente de primeiro grau afetado. Devem ser excluídas outras doenças hereditárias do conjunto.

Apêndice 4. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

“Análise exploratória de variáveis associadas à hiper mobilidade articular comuns à síndrome de Ehlers-Danlos”

Nome: _____				Data Coleta : _____ / _____ / 20____			
Nascto: ____/____/____		Profissão: _____			Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		
End: _____			Bairro: _____		Cidade: _____ Est- _____		
CEP: _____		Fones: _____		E-mail: _____			
Mãe: _____		Pai: _____	Peso: _____ Kg	Alt: _____ cm	Etnia: <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Indígena		

MÉTODO DE BEIGHTON - CARACTERIZAÇÃO DA HA

Lateralidade	Hiperextensão do 5º dedo (Ângulo >90º)	Aposição do polegar ao antebraço	Hiperextensão do cotovelo (Ângulo >10º)	Hiperextensão do joelho (Ângulo >10º)	Hiperflexão do tronco com mãos espalmadas no solo
D (0 ou 1)					
E (0 ou 1)					

ESCORE TOTAL: _____ [] 0 [] 1 [] 2 [] 3 [] 4 [] 5 [] 6 [] 7 [] 8 [] 9

[] DOR:	[] MI _____	[] MS _____	[] Coluna	[] Col Cervical	[] Col Dorsal	[] Col Lombar	[] Col Sacral [] coccígea
[] ATM	[] Barriga [] Tórax	[] Cefaleia	[] Acorda c/ dor	[] INICIO:	[] Dias	[] Meses	[] Anos

Características de HA

- [] Sinal do comprimento [] Colocar as pernas na cabeça/ pescoço [] Ponte ventral e pés na cabeça [] Braço para trás [] Sentar em “W”
- [] Sentar em espacate [] Contorcer dedos da mão [] Sinal “mãos pássaros voando” [] Torque occipital [] Torque membro Superior
- [] Torque membro Inferior [] Polegar Dorso mão [] Polegar reg Flexora Antebraço [] Colocar 4 dedos Dorso da mão
- [] Joelhos hipertendidos [] Mãos espalmadas no solo estando em pé e joelhos estendidos [] Creptações Articulares [] Orelhas de abano [] Apoio atípico da caneta
- [] Movi/os atípicos c/ língua [] Facilidade p quedas [] Atraso p/ andar [] Dor do crescimento [] Movimentos malabares [] Biótipo HA
- [] Pés planos [] Pés valgoplanos [] Pés cavos [] Pés grandes [] Pés longos [] dedos dos pés espaçados
- [] Luxação [] +1 [] MSO [] MSC [] MSP [] MSD [] MIQ [] MIJ [] MIT [] MID [] Pé torto congênito
- [] subluxações [] +1 [] MSO [] MSC [] MSP [] MSD [] MIQ [] MIJ [] MIT [] MID
- [] Pescoço torto congênito

AVALIAÇÃO FÍSICA E POSTURAL	<input type="checkbox"/> Anterização cabeça	<input type="checkbox"/> Escoliose DS	<input type="checkbox"/> Escoliose DL	<input type="checkbox"/> Escoliose LB	<input type="checkbox"/> Escoliose em “S”
	<input type="checkbox"/> Protusão ombros	<input type="checkbox"/> Lord cerv	<input type="checkbox"/> Lord lombar	<input type="checkbox"/> Cif dorsal	<input type="checkbox"/> Retificação colu CV
	<input type="checkbox"/> Depressão Ombro D	<input type="checkbox"/> Protusão abdominal	<input type="checkbox"/> Discrepância comprim MMII	<input type="checkbox"/> Pectus Misto	<input type="checkbox"/> Retificação colu DS
	<input type="checkbox"/> Depressão Ombro E	<input type="checkbox"/> Costelas Proeminentes	<input type="checkbox"/> Triângulo Talles maior <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> Pectus carinatum	<input type="checkbox"/> Retificação colu LB
	<input type="checkbox"/> Retroversão Pélvica	<input type="checkbox"/> Antiversão Pélvica	<input type="checkbox"/> Triângulo Talles maior <input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> Pectus excavatum	<input type="checkbox"/> Assimetria Escápulas

ASPECT OS GERAIS	<input type="checkbox"/> Intolerância frio	<input type="checkbox"/> Orientação espacial/temporal prejudicado	<input type="checkbox"/> Desenvol/o escolar prejudicado	<input type="checkbox"/> Sonolência <input type="checkbox"/> Insônia <input type="checkbox"/> Sonol+Inson
	<input type="checkbox"/> Intolerância calor	<input type="checkbox"/> Desajeitado / Inquieto / Estabanado	<input type="checkbox"/> Problemas de caligrafia	<input type="checkbox"/> Aumento fluxo/ cólica menstrual
	<input type="checkbox"/> Cinesiofobia	<input type="checkbox"/> Toca Instrumentos musicais	<input type="checkbox"/> Aborto espontâneo	
	<input type="checkbox"/> Anemia recorrente	<input type="checkbox"/> Pratica dança	<input type="checkbox"/> Dificuldade aprendizagem <input type="checkbox"/> Memória	<input type="checkbox"/> Concentração <input type="checkbox"/> Atenção

MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

<input type="checkbox"/> Deformidades Articulares Local: []MS []MI []COL	<input type="checkbox"/> Sinais articulares flogísticos []MS []MI
<input type="checkbox"/> Formigamentos []MS []MI	<input type="checkbox"/> Lesões repetidas de tecidos moles (bursites, tendinites, etc) []MS []MI
<input type="checkbox"/> Ruptura dos tendões e/ou músculos []MS []MI	<input type="checkbox"/> Edema - Local: []MS _____ []MI _____
<input type="checkbox"/> Fraturas []1 []2 []3 []4 []+5	<input type="checkbox"/> Entorse de Tornozelo ____ []1 []2 - 4 []+5 <input type="checkbox"/> Joanetes <input type="checkbox"/> Outros ____

MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES	<input type="checkbox"/> Edema []MS []MI	<input type="checkbox"/> Hemorroida	<input type="checkbox"/> Fadiga crônica	<input type="checkbox"/> Síndrome de taquicardia postural ortostática
	<input type="checkbox"/> Varizes	<input type="checkbox"/> Disautonomia	<input type="checkbox"/> Sangramento frequente	<input type="checkbox"/> Dilatação da artéria coronária direita
	<input type="checkbox"/> Hematomas	<input type="checkbox"/> Hipertensão arterial	<input type="checkbox"/> Prolapso da valva mitral	<input type="checkbox"/> Outras anomalias valvulares _____
	<input type="checkbox"/> Palpitações	<input type="checkbox"/> Hipotensão arterial	<input type="checkbox"/> Arritmia	<input type="checkbox"/> Outros

MANIFESTAÇÕES GASTROENTEROLÓGICAS	<input type="checkbox"/> Gastrite	<input type="checkbox"/> Alergias alimentares	<input type="checkbox"/> Diástase abdominal	<input type="checkbox"/> Retardo do esvaziamento gástrico
	<input type="checkbox"/> Refluxo GE	<input type="checkbox"/> Obstipação intestinal	<input type="checkbox"/> Síndrome do intestino irritável	<input type="checkbox"/> Chorava muito qdo bebê

MANIFESTAÇÕES PSICOSOCIAIS	<input type="checkbox"/> Depressão	<input type="checkbox"/> Estigmatização	<input type="checkbox"/> Isolamento social	<input type="checkbox"/> Constrangimento físico	<input type="checkbox"/> Estados fóbicos	<input type="checkbox"/> Outros
-----------------------------------	------------------------------------	---	--	---	--	---------------------------------

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

<input type="checkbox"/> Pele marcada	<input type="checkbox"/> "Mancha suja"	<input type="checkbox"/> Mancha "café com leite"	<input type="checkbox"/> Mancha "branca"	<input type="checkbox"/> Mancha "vermelha"
<input type="checkbox"/> Lesões frequentes	<input type="checkbox"/> Cicatrização difícil	<input type="checkbox"/> Cicatrizes alargadas e hipertróficas	<input type="checkbox"/> Hematomas "espontâneos"	<input type="checkbox"/> Hiperextensibilidade da pele
<input type="checkbox"/> Cicatrizes alargadas e papiráceas	<input type="checkbox"/> Estrias em demasia	<input type="checkbox"/> ACNES em demasia	<input type="checkbox"/> ACNES em demasia	<input type="checkbox"/> Alergias de pele
<input type="checkbox"/> Transparência da pele	<input type="checkbox"/> Membros FOFOS	<input type="checkbox"/> Pele aveludada/macia		

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

<input type="checkbox"/> Miopia	<input type="checkbox"/> Astigmatismo	<input type="checkbox"/> Hipermetropia	<input type="checkbox"/> Estrabismo	<input type="checkbox"/> Flacidez da Pálpebra	<input type="checkbox"/> Esclera azul	<input type="checkbox"/> Uso de óculos	<input type="checkbox"/> Outros
---------------------------------	---------------------------------------	--	-------------------------------------	---	---------------------------------------	--	---------------------------------

MANIFESTAÇÕES BUCOMAXILOFACIAIS E OTORRINOLARINGOLÓGICAS

<input type="checkbox"/> uso Aparelho ortodôntico	<input type="checkbox"/> Bruxismo	<input type="checkbox"/> Frênulo lingual	<input type="checkbox"/> Dor ATM	<input type="checkbox"/> Creptação ATM	<input type="checkbox"/> Subluxação ATM	<input type="checkbox"/> Luxação ATM
<input type="checkbox"/> Doença periodontal	<input type="checkbox"/> Hiperosmia	<input type="checkbox"/> Atraso 1ª dentição	<input type="checkbox"/> Retração/sangramento gengival			<input type="checkbox"/> Cáries, descoloração dental
<input type="checkbox"/> Respirador bucal	<input type="checkbox"/> Hiperacusia	<input type="checkbox"/> Irregularidades dentes	<input type="checkbox"/> Face triangular	<input type="checkbox"/> Nariz afilado	<input type="checkbox"/> Protusão da arcada dentária	
<input type="checkbox"/> Retração gengival precoce	<input type="checkbox"/> Prega antimongolóide	<input type="checkbox"/> Hipodenvol/o Max Inf	<input type="checkbox"/> Zumbido	<input type="checkbox"/> Diminuição audição	<input type="checkbox"/> Xerostomia	
<input type="checkbox"/> Resistência Anestesia Bucal	<input type="checkbox"/> Palato alto/estreito	<input type="checkbox"/> Hemorragias nasais	<input type="checkbox"/> Outros			

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	<input type="checkbox"/> Não engatinhou	<input type="checkbox"/> Controle motor prejudicado	<input type="checkbox"/> Hérnia disco lombar	<input type="checkbox"/> Engatinhou diferente
	<input type="checkbox"/> "Hipotonia"	<input type="checkbox"/> Atraso neuropsicomotor	<input type="checkbox"/> Hérnia disco cervical	<input type="checkbox"/> Atraso p Andar <input type="checkbox"/> 14_16 <input type="checkbox"/> 17_20 <input type="checkbox"/> +20

MANIFESTAÇÕES UROLÓGICAS	<input type="checkbox"/> Sede excessiva	<input type="checkbox"/> Malformações renais congênitas	<input type="checkbox"/> Infecções urinárias recorrentes
	<input type="checkbox"/> Micção aumenta	<input type="checkbox"/> Incontinência urinária	<input type="checkbox"/> Refluxo vesicoureteral

HISTÓRICO FAMILIAL DE HA OU SED

<input type="checkbox"/> Pai	<input type="checkbox"/> Mãe	<input type="checkbox"/> Avô	<input type="checkbox"/> Avó	<input type="checkbox"/> Filho(s)	<input type="checkbox"/> Neto(s)	<input type="checkbox"/> Irmão(s)	<input type="checkbox"/> Sobrinho(s)	<input type="checkbox"/> Outros
------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------

CARACTERIZAÇÃO DA SED TH - CRITÉRIO DE BRIGHTON

CRITÉRIOS PRINCIPAIS	<input type="checkbox"/> Escore de Beighton \geq 4 Escore total: ____	<input type="checkbox"/> Artralgia mais de três meses em 4 ou mais articulações
-----------------------------	--	---

CRITÉRIOS SECUNDÁRIOS

<input type="checkbox"/> Escore de Beighton de 1, 2 ou 3 ()	<input type="checkbox"/> Sinais dos olhos: pálpebras caídas, miopia, inclinação antimongolóide.
<input type="checkbox"/> Pele anormal: estrias, hiperextensibilidade, pele fina, cicatrização fina	<input type="checkbox"/> Luxação/subluxação mais de 1 articulação, ou 1 articulação + de 1 ocasião
<input type="checkbox"/> Varizes, hérnias, prolapso uterino/retal	<input type="checkbox"/> Lesões de tecidos moles (epicondilite, tenossinovite, bursite): 3 ou +
<input type="checkbox"/> Hábito marfanóide (alto, magro, aracnodactilia, enverg/altura; segmento sup/inf., Polegar (<i> sinal Steinberg</i>) Punho (sinal Walker-Murdoch)	
<input type="checkbox"/> Prolapso da valva mitral	
<input type="checkbox"/> Artralgia (+3m) 1-3 articulações ou dor nas costas/espondilose/ espondilólise/espondilolistese/	

<input type="checkbox"/> 2 critérios principais	<input type="checkbox"/> 1 principal e 2 secundários	<input type="checkbox"/> 4 secundários	<input type="checkbox"/> 2 critérios secundários 1 parente de primeiro grau afetado
--	---	---	--

() HIPERMOBILIDADE ARTICULAR**() SED TH**

ENCAMINHAMENTO	<input type="checkbox"/> Cardio	<input type="checkbox"/> Reumat	<input type="checkbox"/> Pediatr	<input type="checkbox"/> Neuro	<input type="checkbox"/> Oftalmo	<input type="checkbox"/> Gastro	<input type="checkbox"/> Neuro
	<input type="checkbox"/> Genetic	<input type="checkbox"/> Uro	<input type="checkbox"/> Psicol	<input type="checkbox"/> Fono	<input type="checkbox"/> Dentista	<input type="checkbox"/> Ortop	<input type="checkbox"/> Fisioterapia <input type="checkbox"/> T. O.
	<input type="checkbox"/> Nutri	Procto	<input type="checkbox"/> Pedago	<input type="checkbox"/> Otorr	<input type="checkbox"/> Cirurgia Torácica	<input type="checkbox"/> Cirurgia Plástica	Outro_____

DIAGNÓSTICOS ANTERIORES ou SECUNDÁRIOS

<input type="checkbox"/> Capsulite	<input type="checkbox"/> Entesopatia	<input type="checkbox"/> Fibromialgia	<input type="checkbox"/> Tenossinovite	<input type="checkbox"/> Síndrome de dor crônica	<input type="checkbox"/> Síndr fadiga crônica	<input type="checkbox"/> Hérnia de Disco
<input type="checkbox"/> Tendinite	<input type="checkbox"/> STC/ STT	<input type="checkbox"/> Epicondilite	<input type="checkbox"/> Depressão	<input type="checkbox"/> Enxaqueca	<input type="checkbox"/> TOD	<input type="checkbox"/> Transtorno comportamental
<input type="checkbox"/> TDAH	<input type="checkbox"/> Dislexia	<input type="checkbox"/> Disgrafia	<input type="checkbox"/> Discalculia	<input type="checkbox"/> Disortografia	<input type="checkbox"/> Ansiedade	<input type="checkbox"/> QI_____