

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ÉRIKA BUSON LIMA PAIVA

**SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS,
TIPO CLÁSSICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo elaborado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Fernanda Costa Vinhaes de Lima.

BRASÍLIA
2021
AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e a espiritualidade pela minha vida, por terem me dado apoio incondicional, uma família amorosa e amigos gentis. Nessa jornada árdua, de lutas diárias, houve momentos de solidão e dúvidas, mas sempre recebia ajuda.

Agradeço muito a meu falecido pai, Flávio Girão Paiva, por sempre ter me apoiado e acreditado em minhas capacidades. A minha mãe, Valeska Buson Lima Paiva, por ter me incentivado a fazer Biomedicina e sempre ter oferecido ajuda quando sentia que eu estava pronta para desistir. Ao meu querido irmão, Ramon Buson Lima Paiva, por ter me apoiado diversas vezes e, que sem sua ajuda, este trabalho não teria sido feito. Aos meus amados irmãozinho e filhinha de quatro patas, Pitoco e Safira Buson, por todo o amor incondicional e momentos de alegria nessa jornada.

Sou muito grata a meu falecido avô, Sebastião Rodrigues de Lima, cuja sabedoria em vida, possibilitou que eu tivesse condições financeiras de cursar Biomedicina. As minhas queridas primas, Layla Buson Lima Melo e Raynna Buson Lima Melo, pelo imenso carinho e interesse por este trabalho.

Gratidão à minha fisioterapeuta, Fernanda Maria Rachid, e ao grupo de meninas sedianas que me inspiraram a escrever sobre este tema. Também sou grata pelo apoio e incentivo que recebi dos amigos Renata Vicenzi Cirilo, Giulia Causin Vieira, Gabriel Augusto Barbosa de Freitas Frazão Bittencourt, José Francinaldo Coelho Bezerra, Flávia Deniz Werly, Yury Sena Silva e Kauan Yuki Rigoni Miyazaki e de outros colegas de curso durante os anos.

Agradeço a minha querida orientadora, Dra. Fernanda Costa Vinhaes de Lima, por ter acolhido minha ideia, me ajudado a realizar este trabalho e, principalmente, incentivado a fazer o melhor possível. Gratidão também a todos os professores pelos anos de ensinamentos.

Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo clássico: uma revisão da literatura

Érika Buson Lima Paiva¹
Fernanda Costa Vinhaes de Lima²

Resumo

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um distúrbio genético raro, multifatorial e multissistêmico, classificada em treze subtipos. O objetivo deste trabalho foi apresentar dados referentes aos aspectos históricos, epidemiológicos e genéticos do tipo clássico da síndrome, por meio de uma revisão narrativa da literatura, construída por referências do período de 2010 e 2021. A SED clássica apresenta prevalência estimada de 1:20000 e sintomatologia relacionada a mutações em genes responsáveis pelo colágeno. Ela é caracterizada por três sinais principais: hiper mobilidade articular, pele hiperextensível e cicatriz(es) atrófica(s). A literatura relaciona mutações nos genes, COL5A1 e COL5A2, como responsáveis por esse subtipo. O exame genético torna-se relevante para o diagnóstico, porém, a avaliação clínica não deve ser desconsiderada. Sem cura, o tratamento disponível foca na sintomatologia. Faz-se necessário o incentivo à novas pesquisas, as quais permitirão diagnóstico e tratamento precoce, minimizando os desafios diários dos pacientes e familiares e melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Síndrome de Ehlers-Danlos; Beighton; hiper mobilidade; clássico.

Ehlers-Danlos syndrome, classic type: a literature review

Abstract

Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) is a rare genetic disorder, multifactorial and multisystemic, classified into thirteen subtypes. The objective of this study was to present data regarding the historical, epidemiological and genetic aspects of the classic type of the syndrome, through a narrative review of the literature, built by references from the period 2010 and 2021. Classic EDS has an estimated prevalence of 1:20000 and symptomatology related to mutations in genes responsible for collagen. It is characterized by three main signs: joint hypermobility, hyperextensible skin and atrophic scar(s). The literature lists mutations in genes, COL5A1 and COL5A2, as responsible for this subtype. The genetic exam becomes relevant for the diagnosis, however, the clinical evaluation should not be disregarded. Without a cure, available treatment focuses on symptomatology. It is necessary to encourage further research, which will allow early diagnosis and treatment, minimizing the daily challenges of patients and families and better quality of life.

Key words: Ehlers-Danlos Syndrome; Beighton; hypermobility; classic.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

²Doutora em Patologia Molecular. Professora do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1 INTRODUÇÃO

Ser portador de uma doença rara é frequentemente ter uma condição sem nome por anos. Uma vez diagnosticado com precisão, os pacientes com condições raras podem ser tratados por médicos que têm pouca evidência ou orientação para ajudá-los, médicos que podem experimentar a frustração experimentada pelo paciente e seus familiares e amigos. Particularmente quando uma condição é extremamente rara, os pacientes e as famílias frequentemente têm que viajar longas distâncias para consultar com os poucos especialistas que têm experiência no tratamento e no estudo de suas doenças raras; pacientes e suas famílias podem até se deslocar para facilitar o acesso. Embora as características de doenças raras específicas podem diferir de inúmeras maneiras, os efeitos sobre a vida e funcionamento são muitas vezes semelhantes e são emocionalmente e financeiramente devastadores para os indivíduos afetados e suas famílias (BOAT et al., 2010).

Da primeira descrição de uma doença a seu amplo reconhecimento, fatores como mudanças dos critérios diagnósticos, terapias disponíveis, e taxas de mortalidade subsequentes podem influenciar a predominância de diagnósticos. As doenças raras individuais afetam menos de 5 a 7 indivíduos em 10.000, mas afetam coletivamente aproximadamente 6% a 8% da população global. Historicamente, pesquisas sobre doenças raras têm sido prejudicadas por uma série de questões correlacionadas, como a incompreensão adequada da fisiopatologia e da história natural, resultando em uma dificuldade de propor um tratamento mecanisticamente eficiente, de modo que as terapias atualmente disponíveis agem apenas visando tratar a sintomatologia do paciente. Coletivamente, as doenças raras são aquelas com baixa frequência em uma população, podendo ser cronicamente debilitantes, tendo abordagens complexas de manejo e, em alguns casos, podem levar o portador ao óbito (AUVIN et al., 2018).

Uma doença pode ser causada por fatores ambientais, nutricionais, genéticos, entre outros. O desenvolvimento e funcionamento de um organismo é regido, em grande parte, por genes. Defeitos genéticos, ou mutações, provocam alterações, sejam elas patogênicas ou benignas. Um organismo pode possuir um ou dois cromossomos, sendo chamados de haploides e diploides, respectivamente. Tipos diferentes de um gene são chamados de alelos.

Como cada organismo diploide carrega duas cópias de cada gene, pode acontecer de ambos os alelos serem idênticos (homozigoto) ou ambos serem diferentes (heterozigoto). As mutações podem ser dominantes ou recessivas, a depender do padrão de herança exibida (LODISH et al., 2000).

Muitas doenças são causadas por mutações em um único gene (BOAT et al., 2010). Mutações em um único par de nucleotídeos presentes na sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) são comumente chamados de mutações de ponto. Uma mutação de ponto pode ainda ser dividida em mutação de sentido trocado ou *missense* (em que o resultado é uma troca de aminoácidos), sem sentido ou *nonsense* (em que um stop códon é gerado, causando a interrupção prematura da leitura) e de mudança de sentido de leitura ou *frameshift* (em que há uma mudança no sentido de leitura, gerando a introdução de um aminoácido qualquer na proteína, seguido geralmente por um stop códon) (LODISH et al., 2000).

A primeira descrição do que viria a ser conhecida como Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) foi feita por Job Janszoon van Meek'ren, um cirurgião holandês do século XVII. O paciente em questão era Georg Albes, um espanhol de 23 anos. Em seus relatos, van Meek'ren, não reporta achados cicatriciais nem hiper mobilidade articular, somente a hiperlaxidez cutânea (STEINMANN et al., 2002).

Somente dois séculos depois uma condição compreendendo laxidão e fragilidade da pele associada com hiper mobilidade articular foi publicada em 1892 em Moscou (YEN et al., 2005). Na literatura russa, as síndromes são conhecidas como “Tschernogubow syndrome”, em homenagem ao seu relator. Devido à barreira linguística, tal termo não foi amplamente reconhecido pela comunidade médica ocidental (STEINMANN et al., 2002).

Apesar de ter sido relatada por Tschernogubow, foi somente no início do século XX, com o médico dinamarquês Edvard Ehlers e o médico francês Henri-Alexandre Danlos que a condição ganhou mais reconhecimento na comunidade médica ocidental. Ehlers relatou um indivíduo com cutis laxa (pele flácida e redundante), propensão para hemorragias e hiper mobilidade articular. Já Danlos relatou um indivíduo com pele fina, frágil e hiperelástica e pseudotumores moluscoides (crescimentos carnosos frequentemente formados sobre cicatrizes ou pontos de pressão) sob o termo de “contusões crônicas de tecidos vulneráveis” (STEINMANN et al., 2002).

O entendimento sobre a SED evoluiu nas últimas décadas. Em 1997, um grupo de cientistas reuniu-se em Villefranche a fim de classificar os subtipos existentes, dividindo a maioria das pessoas com hiper mobilidade e sem evidências de colágeno anormal sob a alcunha de SED tipo 3. Foi somente em 2017, com o auxílio da genética, que a comunidade científica propôs uma nova classificação, dessa vez com treze subtipos (JESUDAS et al., 2019).

Apesar de ser conhecida desde a Antiguidade e ter recebido mais atenção nos últimos anos, a síndrome ainda é um mistério para grande parte da população médica e da população em geral, com muitas informações desconhecidas. Por causa dessa invisibilidade, dados epidemiológicos precisos são praticamente inexistentes na maioria dos países, inclusive no Brasil (STEINMANN et al., 2002; WEB OF SCIENCE, 2021).

Há muito se hipotetiza que propensão a sangramentos em indivíduos com hiper mobilidade ocorre como resultado de anormalidades no colágeno presentes nos vasos sanguíneos e tecido conjuntivo. Os sangramentos, especialmente na pele, foram atribuídos a essa fragilidade. O colágeno, proteína presente na parede dos vasos, é anormal na SED (JESUDAS et al., 2019).

O colágeno é uma proteína fibrilar presente no tecido conjuntivo, especialmente nas articulações, pele e ossos, sendo a proteína mais abundante na matriz extracelular e em todo o corpo, desempenhando um papel de manutenção e estabilidade estrutural de vários órgãos. Há, até agora, pelo menos 28 tipos de colágeno conhecidos, sendo o tipo I, composto de moléculas de glicina, prolina e hidroxiprolina em arranjo de tripla hélice, o mais abundante, correspondendo a aproximadamente 90% do colágeno presente no corpo humano (SHELBY et al., 2020).

As fibrilas de colágeno são comumente encontradas em tendões, ligamentos e pele. Outras formas de colágeno são abundantes na córnea, cartilagem, ossos, vasos sanguíneos, intestino e discos intervertebrais. No tecido muscular, o colágeno é um dos principais componentes do endomísio, constituindo aproximadamente 6% da massa muscular (FABREGAT et al., 2018).

A SED clássica é causada por mutações patogênicas nos genes COL5A1, COL5A2 e, mais raramente, COL1A1, que codificam os colágenos dos tipos V e I. A maioria dos casos desse subtipo são causados por mutações relacionadas ao tipo V (SHELBY et al., 2020).O

colágeno do tipo V é um heterotrímero formado por duas subunidades chamadas pró- $\alpha 1(V)$ e uma subunidade pró- $\alpha 2(V)$, e tem como função auxiliar a estabilização do colágeno tipo I, além de realizar a síntese de fibrilogênese, formando estruturas de fibrila heterotípicas (RITELLI et al., 2013).

O colágeno tipo V é sintetizado em células mesenquimais sob a influência de TGF- β e outros fatores de crescimento. É encontrado em tecidos ricos em colágeno tipo I, onde há a regulação do processo de empacotagem de fibras heterotípicas compostas por colágeno tipo I e V. É componente da matriz óssea e do estroma da córnea, fígado, pulmões, músculos e placenta (SHELBY et al., 2020).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão da literatura por meio da apresentação de dados referentes aos aspectos históricos, epidemiológicos e genéticos do tipo clássico da síndrome de Ehlers-Danlos.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho consistiu-se em uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, que diz respeito a um estudo crítico da literatura que não usa critérios bem definidos e organizados para a busca e interpretação da informação. Para tal, o autor da revisão pode ser influenciado pelas ideias dos autores da literatura coletada, ou seja, está sujeito a viés de seleção. Nesse tipo de estudo, não há a obrigatoriedade de analisar a totalidade do conteúdo disponível nas fontes de busca, visto que, normalmente, possui uma temática menos específica que outros trabalhos. Ele é ideal para embasar teoricamente artigos, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, entre outros (ROTHER, 2007).

Para a realização deste trabalho foram coletadas informações das bases de dados EBSCO (Elton B. Stephens Company), Wiley Online Library, National Center for Biotechnology Information (NCBI), PubMed, Google Scholar e livros. Para a busca foram utilizadas as palavras-chave: “Síndrome de Ehlers-Danlos”, “Beighton”, “hipermobilidade” e “clássico”, todas em inglês, utilizadas separadamente e aos pares com o auxílio do conector “AND/OR”.

Foram selecionados 5 sites institucionais, 16 artigos científicos e 4 livros publicados entre 2005 e 2021 nos idiomas inglês e português, disponíveis com texto completo na íntegra.

Alguns artigos científicos com data de publicação que antecedem esse período também foram incluídos no trabalho por serem considerados clássicos e relevantes para o tema.

Como critério para a seleção de dados da literatura e composição do presente trabalho, adotou-se o enfoque no subtipo clássico da síndrome, em razão deste ser o subtipo com o maior número de indivíduos diagnosticados por critérios clínicos e/ou genéticos e por possuir base molecular conhecida, apesar de não ser o tipo mais comum da síndrome (MIKLOVIC; SIEG, 2020).

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Aspectos históricos e epidemiológicos

A Síndrome de Ehlers-Danlos, também conhecida como SED ou EDS (Ehlers-Danlos Syndrome), primeiramente descrita na Grécia Antiga por Hipócrates e resgatada no século XVII por Meek'ren, só começou a despertar o interesse da comunidade médica no final do século XIX com Tschernogubow, um dermatologista russo (BLOOM et al., 2017).

Os estudos sobre os chamados homens elásticos foram aprofundados no início do século XIX por dois dermatologistas, Dr. Edvard Ehlers e Dr. Henri-Alexandre Danlos, respectivamente. Ehlers apresentou em 1899, publicando posteriormente em 1901, o caso de um indivíduo com pele elástica, tendência a ter equimoses e hipermobilidade articular generalizada. Danlos, por sua vez, descreveu em 1908 as lesões nos joelhos e cotovelos em um menino diagnosticado com um tipo de xantoma. Ele percebeu que a pele desse indivíduo era frágil e hiperextensível, reconhecendo as similaridades com o que foi relatado por Ehlers alguns anos antes (STEINMANN et al., 2002).

Os tipos: clássico (SEDc), vascular (SEDv) e hipermóvel (SEDh) são os mais comuns, correspondendo a aproximadamente 90% dos casos reportados. Por ser uma síndrome de difícil diagnóstico e sintomatologia compartilhada entre vários subtipos, é difícil determinar sua prevalência. Alguns estudos determinam que o tipo hipermóvel é o mais comum, afetando aproximadamente 1:5000 nascidos vivos. Com aproximadamente 1:20000 o tipo clássico é o segundo tipo mais comum, sendo que a maior parte dos pacientes geneticamente diagnosticados com SEDc apresenta uma variante heterozigota para os genes COL5A1 ou COL5A2 (MIKLOVIC; SIEG, 2020).

As doenças raras, como a SED, afetam menos de 5 a 7 indivíduos em 10.000. Estudos de doenças raras têm sido prejudicados por diversos fatores, que envolvem desde escassez do conhecimento sobre a fisiopatologia das doenças até a carência de recursos para pesquisas. Além disso, é necessário que tais doenças raras sejam realçadas perante as comunidades médica e científica a fim de evitar a invisibilidade e, conseqüentemente, o subdiagnóstico (AUVIN et al., 2018; BOAT et al., 2010). Devido à invisibilidade, há uma escassez em boa parte dos países, inclusive no Brasil, de dados epidemiológicos (figura 1) (WEBOFSCIENCE, 2021).

Estudos populacionais realizados na Dinamarca estimaram a prevalência da SED (sem divisão de subtipos) em 0,02%, com uma proporção de 1:5000 nascidos vivos. Tal estimativa foi feita com base no número total de dinamarqueses vivos entre 2000 e 2012, 6.539.131. Desse total, uma coorte de 1427 indivíduos com SED foi identificada. Entre esses, 1054 (73,9%) são do sexo feminino e 373 (26,1%) são do sexo masculino. A média de idade foi de 38,7 anos para mulheres e 24,4 anos para homens. Um total de 40 pacientes vieram a óbito nos 13 anos de pesquisa, sendo que 15 (35,7%) eram homens e 27 (64,3%) eram mulheres. Foi observado que a média de idade no momento do óbito dos indivíduos acometidos pela SED é 53,6 anos, notavelmente menor do que a média dos indivíduos saudáveis, que é 79,4 anos, mais especificamente 81,5 anos para mulheres e 77,3 anos para homens (SØBORG et al., 2017).

Figura 1: Número de artigos contendo o termo de busca “Ehlers-Danlos Syndrome epidemiology”. Dos sete artigos brasileiros, nenhum analisa a fundo a epidemiologia no país, isto é, nenhum aborda o número total estimado de indivíduos afetados pela SED.



Fonte: WEB OF SCIENCE, 2021.

Apesar da literatura determinar que não há predominância de sexo (YEN et al., 2006), a coorte é composta majoritariamente por indivíduos do sexo feminino. Não há relatos anteriores sobre uma predisposição para mulheres, mas é sabido que a maior parte dos pacientes diagnosticados com o subtipo hipermóvel são mulheres. Por ser o tipo mais comum, o hipermóvel, é possível que o alto número de indivíduos do sexo feminino seja resultado de um viés de informação. Uma explicação adicional pode ser encontrada em padrões comportamentais diferentes entre os gêneros em relação à saúde, sugerindo que as mulheres são mais propensas a buscar cuidados médicos com mais frequência e em fase mais precoce do desenvolvimento da doença, quando comparadas aos homens. Complicações durante a gravidez e o parto também levam às mulheres a procurar apoio médico. Não foram encontradas diferenças significativas de mortalidade entre os gêneros (SØBORG et al., 2017).

3.2 Classificação

A classificação da SED começou a ser desenvolvida na década de 1960, mas só foi formalizada com a nosologia de Berlim, na década de 1980, com os estudos realizados por Barabas e Beighton. A nosologia de Berlim propunha onze subtipos, todos classificados por numerais romanos. Avanços tecnológicos na área laboratorial permitiram a elucidação dos mecanismos moleculares associados, juntamente com mais dados clínicos possibilitaram a proposição de uma nova classificação, a de Villefranche (BLOOM et al., 2017).

A proposta apresentada em Villefranche foi escrita com base em parâmetros visando a padronização do diagnóstico, focando no histórico, tratamento e aconselhamento genético. Essa nosologia dividiu a síndrome em seis subtipos, sendo que cada um deles possui critérios maiores e menores (quadro 1). Foi estabelecido que o diagnóstico necessita de um ou mais critérios maiores indicativos, isto é, somente critérios menores não possuem especificidade suficiente para o diagnóstico (BEIGHTON et al., 1997).

Quadro 1: Os seis subtipos e seus critérios maiores e menores propostos em Villefranche, França, em 1997.

SUBTIPOS	CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
Clássico	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele hiperextensível ● Cicatrização atrófica ● Hiper mobilidade articular 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele macia, aveludada ● Pseudotumores moluscoides ● Esferóides subcutâneos ● Complicações articulares ● Hipotonia, atraso no desenvolvimento motor ● Equimose (“hematomas” frequentes) ● Tecidos de extensíveis e frágeis ● Complicações cirúrgicas ● Histórico familiar positivo
Hipermóvel	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele macia, aveludada e/ou hiperextensível ● Hiper mobilidade articular generalizada 	<ul style="list-style-type: none"> ● Luxações recorrentes ● Dor articular crônica ● Histórico familiar
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele translúcida ● Fragilidade e/ou ruptura arterial/intestinal/uterina ● Equimoses ● Traços faciais característicos 	<ul style="list-style-type: none"> ● Acrogeria ● Hiper mobilidade em pequenas articulações ● Ruptura dos tendões e músculos ● Pé torto ● Aparecimento precoce de veias varicosas ● Fístulas carótido-cavernosas ● Pneumotórax/hemotórax ● Recessão gengival

		<ul style="list-style-type: none"> ● Histórico familiar, morte súbita de parente próximo
Cifoescoliose	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipermobilidade articular generalizada ● Hipotonia congênita ● Escoliose congênita e progressiva ● Fragilidade da esclera e ruptura do globo ocular 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fragilidade tecidual, cicatrização atrófica ● Equimoses ● Ruptura arterial ● Hábito marfanóide ● Microcornea ● Osteopenia/osteoporose ● Histórico familiar positivo
Artrocalásia	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipermobilidade articular generalizada, luxações recorrentes ● Luxação bilateral congênita do quadril 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele hiperextensível ● Fragilidade tecidual, cicatrização atrófica ● Equimose ● Hipotonia ● Cifoescoliose ● Osteopenia/osteoporose
Dermatosparaxis	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele muito frágil ● Pele flácida e solta 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele macia e aveludada ● Equimose ● Ruptura prematura da membrana fetal ● Hérnia (umbilical, inguinal)

Fonte: Adaptação de BEIGHTON et al., 1997.

A classificação de Villefranche, apesar de bem fundamentada pela observação clínica, ainda não diferenciava com destreza todos os subtipos existentes, já que havia sobreposição de sinais e sintomas juntamente com novos genes. Diante disso, em 2017, o International Ehlers-Danlos Syndrome Consortium estabeleceu uma nova nosologia, acrescentando sete novos subtipos aos seis já existentes, totalizando treze subtipos (apêndice A) (MIKLOVIC; SIEG, 2020).

A SED clássica foi primeiramente notada como um subtipo distinto durante um estudo na década de 1960 realizado com 100 pacientes, em que um deles apresentava características particulares, sendo denominado por Beighton como SED gravis (BOWEN et al., 2017).

3.3 Sinais e sintomas

A SED é uma síndrome predominantemente de caráter autossômico dominante, com variações patogênicas em genes envolvidos com o colágeno, ocasionando defeitos qualitativos em sua estrutura e integridade funcional. Tal defeito afeta todos os órgãos que possuem colágeno em sua composição, como articulações, ligamentos, pele, tendões, trato gastrointestinal, vasos sanguíneos, entre outros (ZHOU et al., 2018).

A SED clássica é caracterizada por 1) hiper mobilidade articular generalizada, 2) pele hiperextensível e 3) presença de cicatrização atrófica (BEIGHTON et al., 1997).

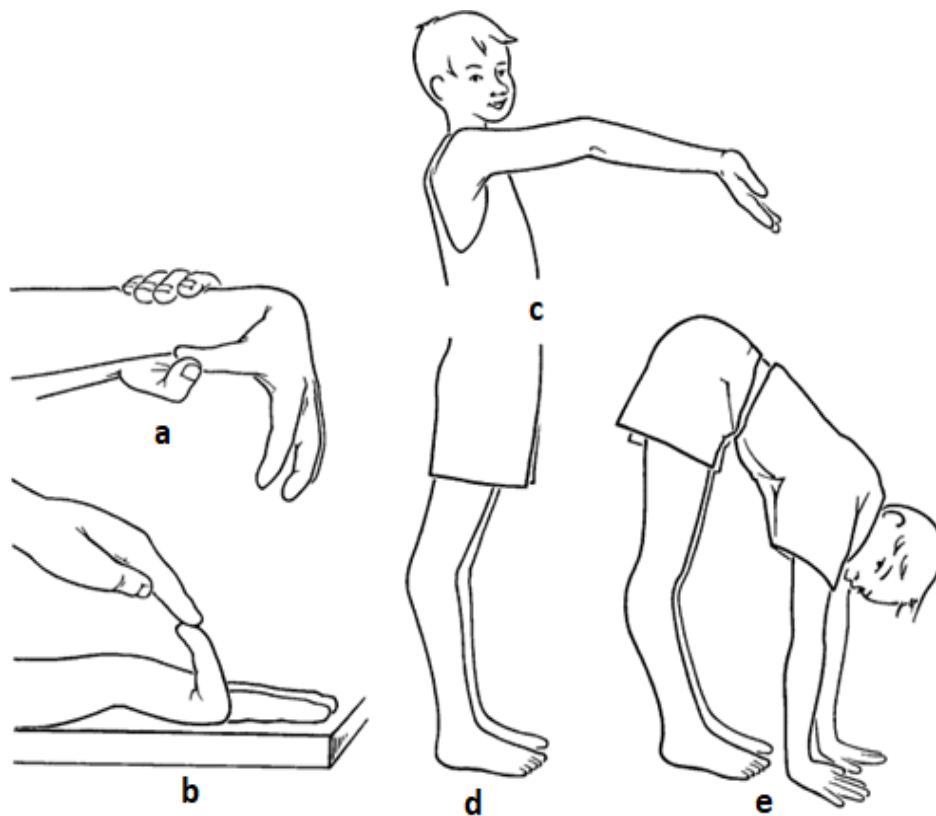
A hiper mobilidade articular, presente em quase todos os subtipos da SED, é sistêmica, acometendo várias articulações, tanto as de grande amplitude (ombros, quadril) quanto as de pequena (dedos das mãos e pés), e costuma ser responsável pelas dolorosas luxações e subluxações características da síndrome (SONG et al., 2020). O grau de hiper mobilidade costuma ser avaliado por uma pontuação (figura 2), que vai de 0 a 9, criada por Beighton (Beighton scale). Uma pontuação igual ou acima de 5 é positiva para hiper mobilidade articular generalizada. A prática clínica deixou claro que, apesar de completa, a pontuação de Beighton excluía parte dos possíveis pacientes, já que a hiper mobilidade tende a diminuir com o avanço da idade. A fim de sanar esse problema, os profissionais da saúde agora são instruídos a perguntar sobre o histórico de hiper mobilidade do indivíduo ao longo de sua vida, utilizando um questionário formulado em meados dos anos 2000, por Rodney Grahame e Alan Hakim (figura 3) (GRAHAME; HAKIM, 2003; STEINMANN et al., 2002).

A pele, além de ser aveludada e macia, é frágil, com manifestações de rompimento da derme após pequenos traumas, especialmente nos joelhos e cotovelos e outras áreas mais suscetíveis a traumas, como queixo, canelas e testa. A hiperextensibilidade é avaliada pela medição do esticamento da pele em locais previamente determinados, como 1,5cm na parte distal do antebraço e dorso da mão e 3cm para os joelhos, cotovelos e pescoço (figura 4a). A cicatrização é ruim, com o alargamento da cicatriz com o tempo, denominada cicatrização atrófica (figura 4b) (MALFAIT et al., 2018).

Além dos sinais e sintomas propostos em Villefranche, a literatura expõe ruptura prematura de membranas fetais, características faciais (dobra epicântica, pálpebras caídas), escoliose, fragilidade capilar, problemas gastrointestinais (náuseas, vômito, refluxo), dor crônica, dor de cabeça. Há relatos conflitantes sobre a presença de estrias (BOWEN et al., 2017). A dor de cabeça é muito comum na SED, causada pela laxidão dos tecidos conjuntivos

e hiper mobilidade das articulações temporomandibular e cervical, sendo comum a presença ou coexistência de mais de um tipo de dor de cabeça concomitantemente (MORLINO et al., 2016).

Figura 2: Escala de Beighton. (a) Dorsiflexão passiva do polegar ao antebraço; 1 ponto para cada mão. (b) Hiperextensão passiva do quinto metacarpo superior a 90 graus; 1 ponto para cada mão. (c) Hiperextensão do cotovelo em mais de 10 graus; 1 ponto para cada cotovelo. (d) Hiperextensão do joelho em mais de 10 graus; 1 ponto para cada joelho. (e) Flexão do tronco permitindo que as palmas das mãos toquem no chão; 1 ponto.



Fonte: Adaptado de STEINMANN et al., 2002.

A dor é um dos principais sintomas e pode estar relacionada às luxações e subluxações ou danos aos tecidos moles. Começa de forma ocasional ou recorrente especialmente nos membros inferiores e, muitas vezes, são tratadas como “dores de crescimento” em pacientes pediátricos. Com o passar dos anos, a mialgia e artralgia tornam-se mais frequentes, intensas e

sistêmicas. Nesse estágio, a dor é debilitante, afetando a qualidade de vida do indivíduo (MORLINO et al., 2016; CHOPRA et al., 2017).

Figura 3: Questionário de cinco pontos para avaliação de hiper mobilidade articular.

-
1. Você consegue (ou já conseguiu) colocar as palmas das mãos estendidas no chão sem dobrar os joelhos?
 2. Você consegue (ou já conseguiu) dobrar seu polegar para trás até encostar em seu antebraço?
 3. Quando criança você divertia seus amigos ao contorcer seu corpo em formas estranhas ou conseguia fazer espacates?
 4. Quando criança ou adolescente, já deslocou o ombro ou o joelho (patela) em mais de uma ocasião?
 5. Você se considera mais flexível do que o normal?

Responder “sim” a duas ou mais perguntas sugere hiper mobilidade articular com 80% - 85% de sensibilidade e 80% - 90% de especificidade

Fonte: Adaptado de GRAHAME; HAKIM, 2003.

Figura 4: Sinais clínicos da Síndrome de Ehlers-Danlos clássica (SEDC). (a) Pele hiperextensível e (b) cicatrizes atróficas em indivíduo com SEDC.



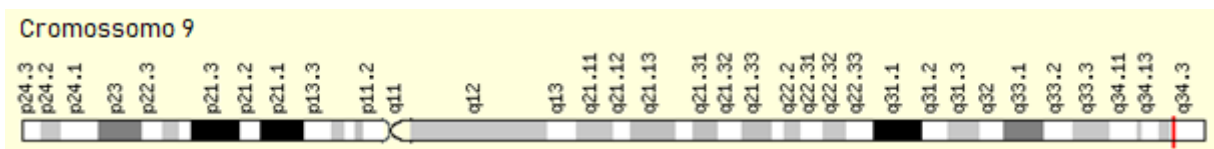
Fonte: BOWEN et al., 2017.

3.4 Genes envolvidos

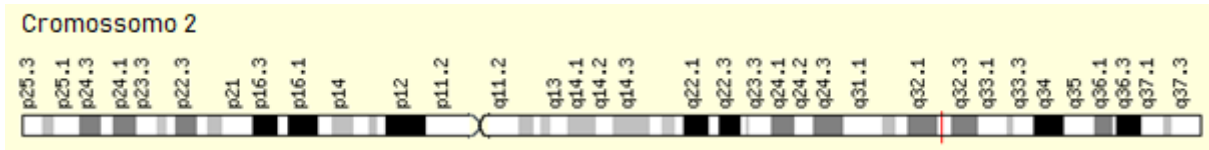
Por ser uma síndrome que afeta o tecido conjuntivo, a maioria das mutações ocorrem em genes codificantes de cadeias de colágeno, proteínas modificadoras de colágeno ou enzimas processadoras (MALFAIT et al., 2017). Os genes mais comumente associados ao tipo clássico, COL5A1 e COL5A2, encontram-se nos *loci* 9q34.2-q34.3 (figura 5a) e 2q31 (figura 5b) e possuem 66 e 52 éxons, respectivamente (BOWEN et al., 2017).

O RNA mensageiro (mRNA) gerado a partir desses genes resulta em um conjunto de peptídeos chamado de pré-pró-colágeno. O peptídeo sinal tem como função endereçar essa molécula para o retículo endoplasmático (RE), onde ocorrerão modificações pós-traducionais, principalmente hidroxilações e glicosilações. No final desse processo, o peptídeo sinal é removido. A partir desse ponto, a molécula é chamada de pró-colágeno, que é composto por uma cadeia de colágeno e um pró-peptídeo, que tem como função impedir a formação de fibrilas de colágeno dentro da célula. Em seguida, é formada uma vesícula a partir da membrana do RE que transporta o pró-colágeno para o complexo de Golgi, que por sua vez endereçará a proteína para a membrana plasmática, onde seu conteúdo será exocitado para a matriz extracelular (ME). Por fim, uma peptidase presente na ME cortará a porção do pró-peptídeo, possibilitando a formação de fibrilas de colágeno (FABREGAT et al., 2018).

Figura 5: (a) Sinalização em vermelho da localização do gene COL5A1. (b) Sinalização em vermelho da localização do gene COL5A2.



(a)

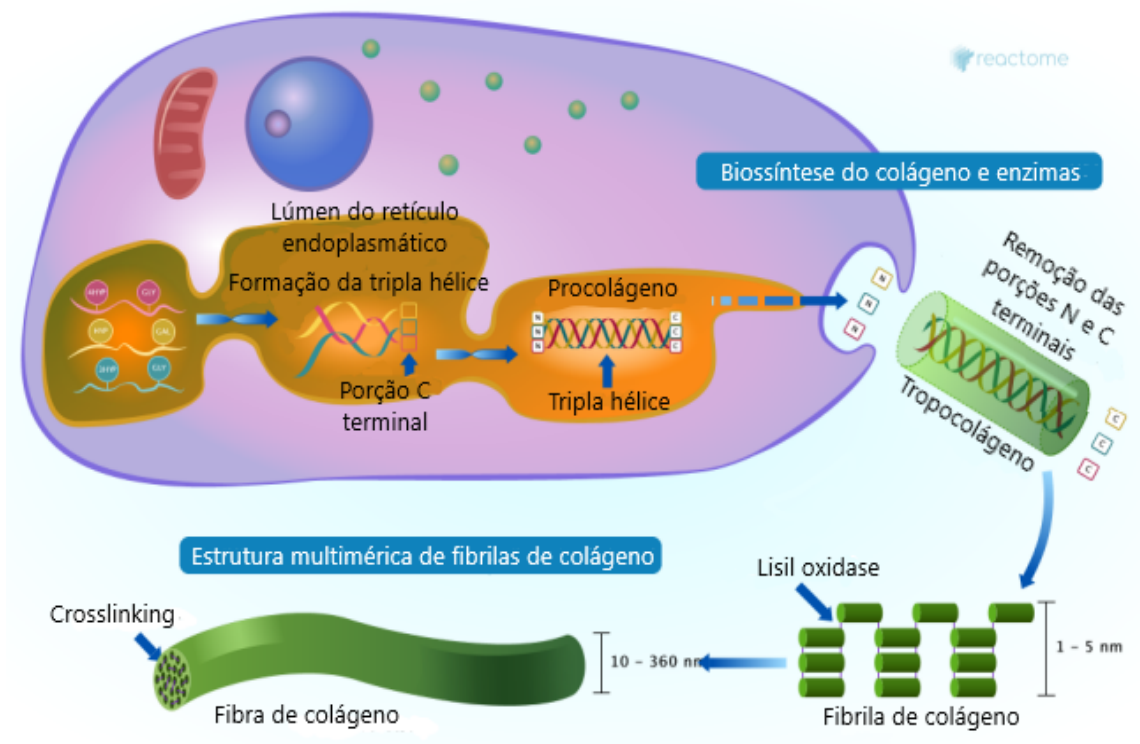


(b)

Fonte: GENECARDS, 2021.

Os colágenos formadores de fibrilas (tipos I, II, III, V, XI, XXIV e XXVII) são os mais estudados. As fibras de colágeno são agregados ou pacotes de fibrilas de colágeno. As fibrilas são complexos de polímeros de tropocolágeno, cada um consistindo de três cadeias polipeptídicas conhecidas como cadeias α . Tropocolágenos são considerados subunidades de estruturas maiores de colágeno. A ligação covalente que une as fibrilas de colágeno decorre da ação da enzima lisil oxidase que possibilita o crosslink das cadeias laterais das lisinas e hidroxilisininas. Esses crosslinks são incomuns, ocorrendo somente no colágeno e na elastina (figura 6) (FABREGAT et al., 2018).

Figura 6: Ilustração demonstrativa do processo de formação de fibras de colágeno.



Fonte: Adaptado de FABREGAT et al., 2018.

A principal função da proteína codificada pelo gene COL5A1 (figura 7a) é de interagir com a heparina, mas também interage com a integrina, íons metálicos, proteoglicanos, fator de crescimento derivado de plaquetas. Além de ser um fator constituinte estrutural da matriz extracelular, é o que lhe confere a capacidade de resistir a estresses longitudinais. É uma participante dos seguintes processos biológicos: desenvolvimento dos vasos sanguíneos, adesão celular, migração celular, morfogênese dos olhos, desenvolvimento da pele, desenvolvimento dos tendões e cicatrização da pele. A proteína homônima do gene COL5A1 é composta por 1838 aminoácidos (quadro 2) (UNIPROT, 2021).

Figura 7: (a) Estrutura tridimensional da proteína codificada pelo gene COL5A1 - cadeia de colágeno alfa-1 (tipo V) e da (b) proteína codificada pelo gene COL5A2 - cadeia de colágeno alfa-2 (tipo V).



Fonte: UNIPROT, 2021.

Quadro 2: Divisão molecular e estrutural do gene COL5A1.

SEGMENTO	POSIÇÃO	DESCRIÇÃO
Peptídeo sinal	1 - 37	Endereçamento da proteína
Cadeia	38 - 1605	Colágeno α 1(V)
Pró-peptídeo	1606 - 1838	Impedir a formação de fibrilas

Fonte: Adaptado de UNIPROT, 2021.

Assim como a proteína codificada pelo gene COL5A1, a proteína codificada pelo gene COL5A2 (figura 7b) também é um constituinte estrutural da matriz extracelular, lhe conferindo a capacidade de resistir a estresses longitudinais. Interage com a proteína SMAD, envolvida na transdução de sinais, e com íons metálicos. É uma participante dos seguintes processos biológicos: morfogênese dos olhos, osteogênese, calcificação e desenvolvimento da pele. A proteína homônima do gene COL5A2 é composta por 1499 aminoácidos (quadro 3) (UNIPROT, 2021).

Atualmente, o banco de dados da Clin Var possui registro de mais de 100 variantes patogênicas ou potencialmente patogênicas para o gene COL5A1 (SHELBY et al., 2020). A maioria das variantes patogênicas no COL5A1 são causadas por mutações sem sentido (*nonsense*), de sentido trocado (*frameshift*) ou *splicing*, com a leitura prematura de um stop codon, gerando transcritos defeituosos ou incompletos que serão degradados e, por sua vez, geram a haploinsuficiência do colágeno tipo V. Enquanto que no COL5A2, a maioria das mutações é de sentido trocado (*missense*) ou *exon-skipping splicing*, resultando na produção de variantes patogênicas do colágeno $\alpha 2$, que, por sua vez, exercem um efeito dominante deletério sobre o colágeno tipo 5 (RITELLI et al., 2013).

Quadro 3: Divisão molecular e estrutural do gene COL5A2.

SEGMENTO	POSIÇÃO	DESCRIÇÃO
Peptídeo sinal	1 - 26	Endereçamento da proteína
Cadeia	27 - 1229	Colágeno $\alpha 2(V)$
Pró-peptídeo	1230 - 1499	Impedir a formação de fibrilas

Fonte: Adaptado de UNIPROT, 2021.

Estudos moleculares demonstraram que 90% dos pacientes preenchem todos os critérios para SEDc e apresentam defeitos no COL5. A base de dados LOVD (Leiden Open Variation Database) lista 117 mutações, sendo 100 no COL5A1 e 17 no COL5A2. A partir de uma observação mais detalhada da base de dados, é possível determinar que as mutações no COL5A1 estão espalhadas por todo o gene, enquanto que as mutações no COL5A2 estão, em sua maioria, concentradas no domínio da tripla hélice (RITELLI et al., 2013).

Até o presente trabalho, não há uma correlação estabelecida entre genótipo e fenótipo em pacientes com mutações no COL5. Apesar de o número de pacientes com mutações no COL5A2 ser menor do que os que apresentam no COL5A1, dados recentes indicam que apresentam um espectro fenotípico mais grave (RITELLI et al., 2013). Um fenótipo mais grave foi observado em pacientes com mutações no domínio aminoterminal do pró-peptídeo do colágeno $\alpha 1(V)$, no COL5A1, resultando em um splicing atípico e causador de um quadro com cifoescoliose e descolamento da retina (BOWEN et al., 2017).

A SED clássica é de herança autossômica dominante, por isso estima-se que os indivíduos afetados possuem pais afetados também. Entretanto, sequenciamentos genéticos feitos demonstraram que 50% dos pacientes apresentam mutações *de novo* (MALFAIT et al., 2018).

3.5 Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido com base em três vertentes complementares, que incluem a avaliação clínica, em que o paciente, sua sintomatologia e histórico clínico serão avaliados em busca dos critérios, maiores e menores, estabelecidos em 2017; o sequenciamento genético, buscando a identificação de variantes patogênicas; e a biópsia de pele. Alguns pacientes não apresentam hiperextensibilidade cutânea significativa, entretanto o diagnóstico clínico pode ser feito se o paciente apresentar hipermobilidade articular generalizada e três ou mais critérios menores. Os critérios maiores possuem alta especificidade, já que estão presentes na maioria dos indivíduos afetados ou são característicos desse tipo específico. Os critérios menores possuem especificidade menor, mas cuja presença apoiam o diagnóstico (MALFAIT et al., 2018).

Em casos em que há forte suspeita de SED do tipo clássica, recomenda-se analisar os genes de maior interesse primeiro, ou seja, COL5A1, COL5A2 e, se nenhuma variante for encontrada nos dois anteriores, COL1A1. Em caso de ausência de variantes detectadas, deve-se analisar se há deleção ou duplicação. Apesar de o número de mutações identificadas como causadoras da SEDc ter aumentado nos últimos anos, muitas variantes detectadas ainda possuem significado clínico incerto (quadro 4). A interpretação de variantes de significado incerto, especialmente do tipo missense, devem incluir a correlação com o fenótipo completo.

Estudos genéticos em familiares próximos podem ajudar a determinar a patogenicidade da variante encontrada (MALFAIT et al., 2018).

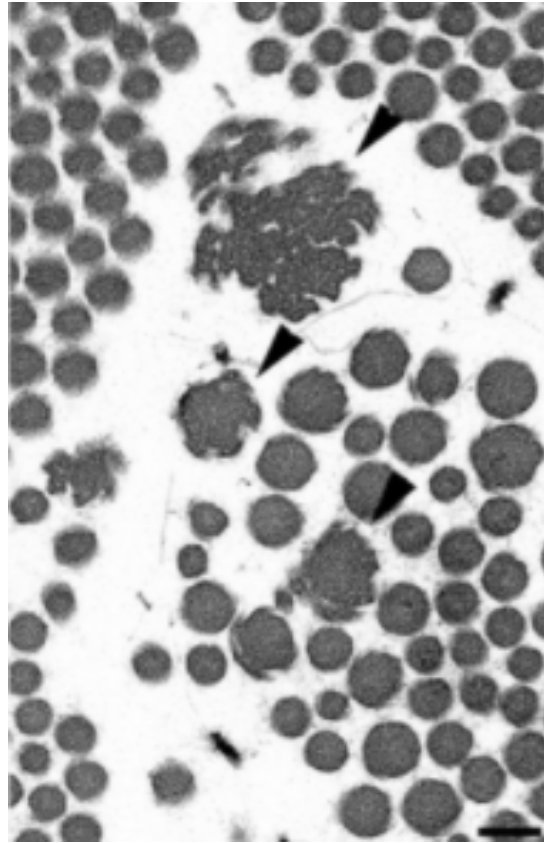
Quadro 4: Variantes detectadas em pacientes com SEDc e histórico de eventos vasculares.

EFEITO MOLECULAR	SIGNIFICADO CLÍNICO
c.3380delC p.(Pro1127fs)	Patogênica
c.757C>T p.(Gln253*)	Patogênica
c.1426_1427insGC p.(Pro476fs*83)	Patogênica
c.109+3A>T	Variante de significado incerto
c.4068G>A	Provavelmente patogênica
c.4577C>A p.(Pro1526Gln)	Variante de significado incerto

Fonte: Adaptado de ANGWIN et al., 2020.

A microscopia eletrônica da biópsia de pele pode ser usada como exame complementar ao diagnóstico, já que a presença de colágeno em forma de flores (“collagen flowers”) é um achado típico, mas não exclusivo, do subtipo clássico. As flores de colágeno (figura 8) possuem diâmetro anormalmente maior e contorno irregular e lobulado, com fibrilas de tamanho e diâmetro normais. Acreditava-se que a ausência desse achado contrariava o diagnóstico, pois até recentemente não havia relatos de pacientes com mutações no gene COL5 sem esse achado. A análise da cultura de fibroblastos não é efetiva para esse subtipo, já que o colágeno tipo 5 é sintetizado em níveis baixos (ANGWIN et al., 2019; BOWEN et al., 2017).

Figura 8: Presença de fibras irregulares e flores de colágeno (setas pretas) em biópsia de indivíduo com SEDc.



Fonte: Adaptado de ANGWIN et al., 2019.

3.6 Tratamento

Por ser uma síndrome genética, não há cura; há somente tratamentos para os sintomas conforme aparecem e de acordo com sua gravidade. De modo geral, a literatura estabelece uma aproximação mais conservadora, com a prescrição de medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos de balcão, como paracetamol e naproxeno, juntamente com fisioterapia, atividades físicas adaptadas e apoio psicológico (MORLINO et al., 2016).

Outras possíveis medicações incluem relaxantes musculares, opioides e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES). Relaxantes musculares, como tizanidina, possuem boa eficácia no manejo da dor, porém pioram a estabilidade articular. Opioides e opiáceos, como tramadol e hidrocodona, são populares no controle da dor, entretanto, o uso por pacientes com SED deve ser bem avaliado pela equipe médica, já que causam constipação ao retardar o movimento do trato gastrointestinal (TGI), hipotensão postural através da vasodilatação periférica, disautonomia (função autonômica alterada) e déficit de prio-percepção. Por isso, o uso contínuo é contraindicado, sendo reservado para crises agudas

de dor. Os AINES, como o ibuprofeno, são, frequentemente, a primeira linha de tratamento por serem efetivos e bem tolerados. Entretanto, deve-se ter cautela, pois, assim como na população geral, podem causar problemas renais, hematológicos e no TGI. Em pacientes com SED, os AINES podem, ainda, exacerbar os sintomas causados pela degranulação dos mastócitos (SONG et al., 2020).

A fisioterapia, além de ser indicada para fortalecimento muscular e coordenação motora, é benéfica para tratar a hipotonia e desenvolvimento motor atrasado em crianças. As crianças, particularmente suscetíveis às quedas, podem se beneficiar com o uso de bandagens na testa, joelhos e canelas, a fim de evitar cortes. Os cortes, tanto em adultos quanto em crianças, devem ser suturados sem tensionar, preferencialmente em duas camadas, e devendo permanecer por mais tempo do que em indivíduos saudáveis (MALFAIT et al., 2018).

Além da fisioterapia, há relatos de tratamentos alternativos ou complementares cuja eficácia é debatida. Massagem, acupuntura, yoga, compressas frias ou quentes, agulhamento a seco e canabidiol (CBD) são escolhas populares e de relativa facilidade de acesso. Geralmente, o uso dessas terapias é concomitante ao tratamento tradicional ou, então, como alternativa quando a medicina tradicional falha (SONG et al., 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Ehlers-Danlos é uma condição genética complexa, multifatorial e multissistêmica, ainda pouco conhecida e sem cura. Além das dores e de outros sintomas debilitantes, os pacientes diagnosticados com a síndrome ainda são submetidos à descrença por parte de outros membros da sociedade por relatarem sintomas, aparentemente, desconexos.

Os pacientes, autodenominados zebras, devido ao ditado popular na área médica (“quando ouvir som de cascos, procure cavalos, não zebras”), são únicos em sua sintomatologia. Assim como as zebras, que não possuem listras iguais, aqueles acometidos pela SED também não são iguais, podem não ter os mesmos sintomas, fato que torna o diagnóstico ainda mais difícil.

Viver em uma sociedade desinformada é um desafio diário para qualquer pessoa, inclusive para quem é acometido pela SED. A ligeira visibilidade recentemente adquirida da

síndrome resultou na proposição de um projeto de lei nº 4817/2019, ainda em trâmite, que visa garantir e assegurar os direitos básicos daqueles acometidos pela SED e pela Síndrome de hipermobilidade.

Diante disso, faz-se necessário ampliar e fomentar pesquisas sobre a síndrome visando a constante busca por informações relevantes aos pacientes e à toda comunidade, que de alguma forma precisa de conhecimento para melhor convivência com esses indivíduos. Ademais, por meio de conhecimento científico, formas precoces de diagnóstico e de tratamento podem ser alcançadas, o que proporcionaria, não a cura, mas a garantia de melhor condição de vida aos pacientes e seus familiares, além de possibilitar a realização de um estudo epidemiológico com dados concretos, visando elucidar questões como a prevalência, incidência, entre outros.

REFERÊNCIAS

- ANGWIN, Chloe et al. Absence of Collagen Flowers on Electron Microscopy and Identification of (Likely) Pathogenic COL5A1 Variants in Two Patients. **Genes**, v. 10, n. 72, set 2019. DOI: 10.3390/genes10100762
- ANGWIN, Chloe et al. Arterial complications in classical Ehlers-Danlos syndrome: a case series. **Journal of Medical Genetics**, v. 57, n. 11, p. 760-776, maio 2020. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106689
- AUVIN, Stéphane et al. The Problem of Rarity: Estimation of Prevalence in Rare Disease. **Value in Health**, v. 21, n. 5, p. 501-507, maio 2018. DOI: 10.1016/j.jval.2018.03.002
- BEIGHTON, Peter et al. Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche, 1997. **American Journal of Medical Genetics**, v. 77, n. 1, p. 31 - 37, abr 1998. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o
- BOAT, Thomas F. et al. **Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development**. Washington DC: The National Academies Press, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56189/>. Acesso em: 21 maio 2021.
- BOWEN, Jessica M. et al. Ehlers–Danlos syndrome, classical type. **American Journal of Medical Genetics**, United States of America, v. 175, n. 1, p. 27 a 39, mar 2017. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31548>
- BLOOM, Lara et al. The international consortium on the Ehlers–Danlos syndromes. **American Journal of Medical Genetics**, United States of America, v. 175, n. 1, p. 5 -7, mar 2017. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31547>

CHOPRA, Pradeep et al. Pain management in the Ehlers–Danlos syndromes. **American Journal of Medical Genetics**, United States of America, v. 175, n. 1, p. 212 - 219, mar 2017. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31554>

FABREGAT, Antonio et al. Reactome diagram viewer: data structures and strategies to boost performance. **Bioinformatics**, England, v. 34, n. 7, p. 1208 - 1214, abr 2018. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx752

GENECARDS (GeneCards The Human Gene Database). **COL5A1**. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COL5A1>. Acesso em: 30 abr 2021

GENECARDS (GeneCards The Human Gene Database). **COL5A2**. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COL5A2>. Acesso em: 30 abr 2021

GRAHAME, Rodney. HAKIM, Alan. Joint hypermobility. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 17, n. 6, p. 989-1004, 2003. DOI: 10.1016/j.berh.2003.08.001

JESUDAS, Rohith et al. An update on the new classification of Ehlers-Danlos syndrome and review of the causes of bleeding in this population. **Haemophilia**, v. 25, n. 4, p. 558–566, jul 2019. DOI: 10.1111/hae.13800

LODISH, Harvey F. et al. **Mutations: Types and Causes**. In: LODISH, Harvey F. et al. *Molecular Cell Biology*. New York: W. H. Freeman, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21578/>. Acesso em: 17 jun 2021

LOVD (Leiden Open Variation Database). **Unique variants in the COL5A1 gene**. Disponível em: https://databases.lovd.nl/shared/variants/COL5A1/unique#object_id=VariantOnTranscriptUnique%2CVariantOnGenome&id=COL5A1&order=VariantOnGenome%2FClinicalClassification%2CASC&search_transcriptid=00024134&page_size=100&page=4. Acesso em: 17 jun 2021

MALFAIT, Fransiska et al. **Classic Ehlers-Danlos Syndrome**. In: ADAM, Margaret P. et al. **Gene Reviews**. Seattle: University of Washington, 1993 - 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1244/?report=reader#_NBK1244_pubdet. Acesso em: 22 fev 2020.

MALFAIT, Fransiska et al. The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes. **American Journal of Medical Genetics**, v. 175C, n. 1, p. 8 - 26, mar 2017. DOI 10.1002/ajmg.c.31552

MIKLOVIC, Tyler; SIEG, Vanessa C. **Ehlers Danlos Syndrome**. Florida, StatPearls Publishing; 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549814/#_NBK549814_pubdet. Acesso em: 18 fev 2021

- MORLINO, Silvia et al. Recognizing and treating Ehlers-Danlos syndrome(s): the need for a multidisciplinary approach. **Panamerican Journal of Neuropsychology**, v. 10, n. Extra 1, 0718-4123, 2016. DOI: 10.7714/CNPS/10.4.207
- RITELLI, Marco et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers–Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 8, n. 58, 2013. DOI:10.1186/1750-1172-8-58
- ROTHER, Edna T. Revisão sistemática X Revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, jun 2007. DOI: 10.1590/S0103-21002007000200001.
- SHELBY, Elena S. et al. Clinical and genetic aspects in the Ehlers Danlos syndrome. **Romanian Journal of Pediatrics**, Romênia, v. 69, n. 4, p. 354 - 361, 2020. DOI: 10.37897/RJP.2020.4.17
- SØBORG, Marie-Louise K. et al. Establishment and baseline characteristics of a nationwide Danish cohort of patients with EhlersDanlos syndrome. **Rheumatology**, England, v. 56, p. 763 - 767, 2017. DOI: 10.1093/rheumatology/kew478
- SONG, Bo et al. Ehlers-Danlos Syndrome: An Analysis of the Current Treatment Options. **Pain Physician**, United States of America, v. 23, n.4, p. 429-438, jul/ago 2020. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709178/>. Acesso em: 22 fev 2021.
- STEINMANN, Beat et al. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: STEINMANN, Beat et al. **Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects**, 2ª edição. New York: Wiley-Liss, 2002. p. 431–523. DOI:10.1002/0471221929.ch9
- UNIPROT (Universal Protein Research). **Collagen alpha-1(V) chain**. Disponível em: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P20908>. Acesso em: 29 abr 2021.
- UNIPROT (Universal Protein Research). **Collagen alpha-2(V) chain**. Disponível em: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P05997>. Acesso em: 29 abr 2021.
- ZHOU, Zhengyang et al. Management of chronic pain in Ehlers–Danlos syndrome: Two case reports and a review of literature. **Medicine**, v. 97, n. 45, e13115, nov 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000013115
- WEB OF SCIENCE. Disponível em: http://wcs.webofknowledge.com/RA/analyze.do?product=UA&SID=7ETiel5oxTboHrGZXKE&field=CU_CountryTerritory_CountryTerritory_en&yearSort=false. Acesso em: 17 jun 2021
- YEN, Jui-Lung et al. Clinical Features of Ehlers-Danlos Syndrome. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 105, n. 6, p.475 - 480, jul 2006. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60187-X

APÊNDICE A

Treze subtipos propostos pela nova Classificação Internacional da Síndrome de Ehlers-Danlos, em 2017.

SUBTIPOS	CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
Clássico	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele hiperextensível ● Cicatriz atrófica ● Hiper mobilidade articular 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele macia, aveludada ● Pseudotumores moluscóides ● Esferóides subcutâneos ● Complicações devido à hiper mobilidade articular ● Hipotonia, atraso no desenvolvimento motor ● Equimose ● Manifestações teciduais de extensibilidade e fragilidade ● Complicações cirúrgicas ● Histórico familiar positivo
Classical-like	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele macia, aveludada e hiperextensível, sem cicatrização atrófica ● Hiper mobilidade articular generalizada ● Equimoses 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pes planus, hálux valgo, pápulas piezogênicas ● Edema nos membros inferiores sem acometimento cardíaco ● Miopatia distal e proximal ● Polineuropatia axonal ● Atrofia muscular nas mãos e pés ● Acrogeria nas mãos, dedos em martelo, ● clinodactilia, braquidactilia ● Prolapso vaginal/intestinal
Valvular-cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> ● Acometimento severo e progressivo das válvulas cardíacas ● Pele fina e hiperextensível, cicatrização atrófica, equimoses ● Hiper mobilidade articular (generalizada ou restrita à pequenas articulações) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hérnia inguinal ● Pectus excavatum ● Luxações ● Pes planus, pes planovalgus, hallux valgus
		<ul style="list-style-type: none"> ● Equimoses espontâneas ● Pele fina e translúcida, com veias aparentes

Vascular	<ul style="list-style-type: none"> ● Histórico familiar ● Ruptura arterial em idade jovem ● Perfuração espontânea do cólon sigmóide ● Ruptura uterina ● Fístulas carótido-cavernosas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Traços faciais característicos ● Pneumotórax espontâneo ● Acrogeria ● Pé torto ● Luxação congênita do quadril ● Hipermobilidade em pequenas articulações ● Ruptura dos tendões e músculos ● Ceratocone ● Recessão e fragilidade gengival ● Aparecimento precoce de veias varicosas
Artrocalásia	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipermobilidade articular generalizada, luxações recorrentes ● Luxação bilateral congênita do quadril ● Pele hiperextensível 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fragilidade tecidual, incluindo cicatrizes atróficas ● Equimose ● Hipotonia ● Cifoescoliose ● Osteopenia moderada em exames radiológicos
Dermatosparaxis	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele muito frágil, com skin tears congênicas ou pós-natais ● Características crânio-faciais evidentes após o nascimento ou infância ● Pele flácida e solta, com dobras nos punhos e tornozelos ● Rugas palmares aumentadas ● Equimoses severas, com risco de hematomas subcutâneos e hemorragia ● Hérnia umbilical ● Crescimento pós-natal retardado ● Mãos, pés e membros curtos ● Complicações perinatais devido a fragilidade do tecido conjuntivo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele macia e aveludada ● Pele hiperextensível ● Cicatrização atrófica ● Hipermobilidade articular generalizada ● Complicações causadas por fragilidade visceral (ruptura da bexiga e/ou diafragma, prolapso retal) ● Desenvolvimento motor atrasado ● Osteopenia ● Hirsutismo ● Anormalidades odontológicas ● Miopia, astigmatismo, estrabismo
		<ul style="list-style-type: none"> ● Pele hiperextensível

Cifoescoliose	<ul style="list-style-type: none"> ● Hiper mobilidade articular generalizada ● Hipotonia congênita ● Escoliose congênita e progressiva 	<ul style="list-style-type: none"> ● Equimoses ● Ruptura/aneurismas em artérias de calibre médio ● Hábito marfanóide ● Miopia, hipermetropia ● Esclera azul ● Hérnia (umbilical ou inguinal) ● Deformidades no osso externo ● Pé torto ● Osteopenia/osteoporose ● Histórico familiar positivo
Síndrome da córnea frágil	<ul style="list-style-type: none"> ● Córnea fina, com ou sem ruptura ● Desenvolvimento precoce e progressivo de ceratocone e ceratoglobo ● Esclera azul 	<ul style="list-style-type: none"> ● Enucleação ou cicatriz corneana, resultadas de rupturas anteriores ● Perda progressiva do estroma corneano, especialmente na córnea central ● Miopia, com comprimento axial normal ou moderadamente aumentado ● Descolamento da retina ● Surdez, membrana timpânica hiper compatível ● Displasia do desenvolvimento do quadril ● Hipotonia durante a infância, depois normalmente mais leve ● Escoliose ● Aracnodactilia ● Hiper mobilidade das articulações distais ● Pes planus, hálux valgo ● Contratura leve dos dedos ● Pele macia, aveludada e translúcida
Espôndilo-plástica	<ul style="list-style-type: none"> ● Estatura baixa ● Hipotonia (congênita e severa ou adquirida e leve) ● Genu varum 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele fina, macia, aveludada, translúcida e hiperextensível ● Pes planus ● Desenvolvimento motor atrasado ● Osteopenia ● Desenvolvimento cognitivo atrasado

<p>Músculo Contractural</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Múltiplas contraturas congênicas, contraturas de adução-flexão e/ou pés tortos ● Características crânio-faciais evidentes após o nascimento ou infância ● Características cutâneas (pele hiperextensível, equimoses, fragilidade tecidual com cicatrização atrófica, rugas palmares aumentadas) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Luxações crônicas ou recorrentes ● Deformidades no externo ● Deformidades na coluna (escoliose, cifoescoliose) ● Dedos peculiares (afilado, delgados, cilíndricos) ● Deformidades progressivas nos pés (valgus, planus, cavum) ● Grandes hematomas subcutâneos ● Constipação crônica ● Diverticulose colônica ● Peumotorax/hemotorax ● Nefrolitíase/cistolitíase ● Hidronefrose ● Criptorquidia em homens ● Estrabismo ● Miopia, astigmatismo ● Glaucoma/pressão intraocular elevada
<p>Miopática</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipotonia congênita e/ou atrofia muscular, que melhora com a idade ● Contraturas das articulações proximais (joelhos, quadris e cotovelos) ● Hiper mobilidade das articulações distais 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pele macia e aveludada ● Cicatrização atrófica ● Desenvolvimento motor atrasado ● Presença de miopatia na biópsia muscular
<p>Peridental</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Periodontite severa e intratável de início precoce (infância ou adolescência) ● Descolamento ou retração da gengiva ● Placas pré-tibiais ● Histórico familiar de parente de primeiro grau que atende os critérios 	<ul style="list-style-type: none"> ● Equimoses ● Hiper mobilidade articular, especialmente em juntas distais ● Pele hiperextensível e frágil, com cicatrização anormal (alargada ou atrófica) ● Maior taxa de infecções ● Hérnias ● Acrogeria ● Características faciais marfanóides ● Vasculatura proeminente
		<ul style="list-style-type: none"> ● 2. (A) Pele macia e aveludada, levemente

<p>Hipermóvel</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipermobilidade articular generalizada ● (A) Manifestações sistêmicas de disfunções no tecido conjuntivo ● (B) Histórico familiar positivo ● (C) Complicações músculo-esqueléticas ● Ausência de pele frágil ● Exclusão de outras doenças do tecido conjuntivo (incluindo doenças autoimunes) ● Exclusão de outras doenças que causam hipermobilidade articular, hipotonia e laxidão do tecido conjuntivo 	<p>hiperextensível</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Estrias inexplicáveis (costas, coxas, virilha, seios e/ou abdome) em adolescentes, homens e mulheres sem histórico de ganho ou perda de peso ● Pápulas piezogênicas bilaterais ● Hérnias abdominais recorrentes ● Presença de cicatrizes atróficas em pelo menos dois lugares e sem formação de “cigarette paper scar” e/ou cicatrizes com deposição de hemossiderina ● Prolapso do útero, assoalho pélvico e/ou reto ● Apinhamento dental e palato alto ou estreito ● Aracnodactilia ● Envergadura braço-altura ≥ 1.05 ● Prolapso leve ou moderado da válvula mitral ● Dilatação da aorta ● (B) Histórico familiar positivo, com um ou mais parentes de 1º grau diagnosticados pelos atuais critérios ● (C) Dor músculo-esquelética em dois ou mais membros, diária e recorrente por pelo menos 3 meses ● Dor crônica generalizada por 3 meses ou mais ● Luxações recorrentes ou instabilidade articular sem presença de trauma (3 ou mais luxações atraumáticas na mesma junta ou 2 ou mais luxações atraumáticas em juntas diferentes; ou confirmação médica de instabilidade articular em 2
--------------------------	---	---

		ou mais articulações e sem relação a traumas)
--	--	---

Fonte: Adaptado de MALFAIT et al., 2017.