

BMJ Best Practice

Síndrome de Ehlers-Danlos

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	23
Tratamento	26
Abordagem passo a passo do tratamento	26
Visão geral do tratamento	28
Opções de tratamento	30
Acompanhamento	35
Recomendações	35
Complicações	35
Prognóstico	36
Diretrizes	37
Diretrizes de diagnóstico	37
Diretrizes de tratamento	37
Recursos online	38
Referências	39
Imagens	43
Aviso legal	49

Resumo

- ◇ Grupo mais comum de distúrbios da família de distúrbios hereditários do tecido conjuntivo determinados geneticamente, caracterizado por hipermobilidade articular, hiperextensibilidade da pele e fragilidade do tecido. A síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermóvel é a mais comum de 13 subtipos.
- ◇ Muitas pessoas afetadas não desenvolvem os sintomas, ou desenvolvem somente sintomas discretos durante toda a vida. A maioria das pessoas hipermóveis não está ciente do fato e pressupõe que todos são tão flexíveis como elas.
- ◇ Além da hipermobilidade articular, as manifestações cutâneas oferecem uma dica importante e incluem textura da pele macia e sedosa, derme semitransparente e hiperelasticidade. Os pacientes comumente demonstram facilidade de formar equimoses, formação de cicatrizes e má cicatrização de feridas.
- ◇ Além das manifestações musculoesqueléticas e cutâneas, estão frequentemente presentes características cardiovasculares e gastrointestinais, disfunção autonômica e características da síndrome da dor crônica e do hábito marfanoide.
- ◇ O diagnóstico definitivo de todos os subtipos da síndrome de Ehlers-Danlos, exceto a do tipo hipermóvel, pode ser feito por teste de genética molecular. A base genética da síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermóvel permanece desconhecida, e o diagnóstico é feito apenas com base em critérios clínicos.
- ◇ As recomendações são principalmente baseadas na opinião de especialistas. A terapia é adaptada às necessidades individuais. São necessárias opiniões multidisciplinares.
- ◇ Muitos pacientes vivem vidas saudáveis, sem complicações, e podem nunca chegar à atenção clínica, particularmente os portadores de síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermóvel. A síndrome de Ehlers-Danlos do tipo vascular está associada a uma expectativa de vida curta, pela suscetibilidade à ruptura arterial ou visceral.

Definição

A síndrome de Ehlers-Danlos é o grupo mais comum de distúrbios do tecido conjuntivo herdados determinados geneticamente. Provocada por variantes patogênicas que afetam os genes codificadores ou modificadores de colágeno, fibrilina e/ou outras proteínas matriciais (por exemplo, a tenascina), esses distúrbios apresentam fenótipos similares com graus variados de expressão, que podem incluir hiper mobilidade articular, hiperelasticidade cutânea, formação de equimoses, cicatrizes atróficas e hábito marfanoide. Existem vários tipos de síndrome de Ehlers-Danlos, sendo mais comum a síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper mobilidade (SEDh).^[1] Antigamente, era considerada sinônimo da síndrome de hiper mobilidade articular benigna, pois compartilham associações debilitantes, mesmo que frequentemente não diagnosticadas, com a disfunção autonômica, dor crônica, ansiedade/estados fóbicos, alteração da motilidade gastrointestinal e fadiga crônica (da mesma forma que em casos de fibromialgia).^[2] No entanto, classificações mais recentes descreveram um espectro para pacientes que varia desde hiper mobilidade articular e distúrbios do espectro de hiper mobilidade até a hiper mobilidade do tipo hiper móvel.^[3] A síndrome de Ehlers-Danlos clássica é o segundo subtipo mais comum de síndrome de Ehlers-Danlos e caracteriza-se por hiperextensibilidade cutânea, cicatrizes atróficas e feridas com cicatrização inadequada. A mais catastrófica é a síndrome de Ehlers-Danlos vascular, que está associada à ruptura de vasos sanguíneos e à perfuração visceral e pode ter consequências graves de risco de vida.

Epidemiologia

A prevalência da síndrome de Ehlers-Danlos é estimada entre 1 em 5000 e 1 em 100,000, dependendo do subtipo da síndrome de Ehlers-Danlos, mas essa prevalência provavelmente é subestimada. A prevalência exata de vários subtipos da síndrome de Ehlers-Danlos é desconhecida.^{[5] [6]}

A síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper móvel (SEDh; antigamente conhecida como síndrome de Ehlers-Danlos III ou do tipo hiper mobilidade) é, sem dúvida, a mais comum, embora a hiper mobilidade articular em geral seja um achado comum na população normal, com prevalência entre 10% e 30% (mais alta entre adolescentes e adultos jovens, mulheres e grupos étnicos asiáticos e africanos).^[7] Um estudo chileno sobre pacientes com distúrbios hereditários do tecido conjuntivo documentou que 92% dos pacientes apresentaram síndrome de hiper mobilidade articular (SEDh), enquanto 7% apresentaram síndrome de Ehlers-Danlos vascular (SEDv; previamente conhecida como síndrome de Ehlers-Danlos IV ou do tipo vascular).^[8] Um estudo conduzido na Nova Zelândia sugeriu que a prevalência de hiper mobilidade articular foi de 6.2% na população de descendência maori e 4% na população branca.^[9] Um estudo em pacientes mulheres que fazem fisioterapia em Omã, em relação às queixas musculoesqueléticas registraram a hiper mobilidade em 51% do grupo participante, em comparação com 30% do grupo-controle.^[10] Além disso, a síndrome de hiper mobilidade articular (SHA) estava presente em 55% do grupo de participantes, em comparação com 21% do grupo-controle, confirmando uma alta prevalência de SHA em sujeitos com sinais e sintomas musculoesqueléticos que fazem fisioterapia. A literatura recente adota o uso da terminologia atualizada, como hiper mobilidade articular (JH) ou distúrbio do espectro da hiper mobilidade (DSH) ou SEDh. Nomes tais como síndrome de Ehlers-Danlos do tipo III, síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper mobilidade, síndrome da hiper mobilidade, síndrome da hiper mobilidade articular e síndrome de hiper mobilidade articular benigna, são atualmente considerados desatualizados.^[3]

A síndrome de Ehlers-Danlos clássica (SEDc; antigamente chamada de síndrome de Ehlers-Danlos do tipo clássico ou I/II) é a segundo mais comum, sendo rara a ocorrência de SEDv e outros subtipos.

Etiologia

É amplamente aceito que a síndrome de Ehlers-Danlos (igualmente a outros distúrbios hereditários dos tecidos conjuntivos) seja provocada por uma ou mais aberrações genéticas que afetam os genes que codificam, ou modificam, as proteínas do tecido conjuntivo, como as proteínas de colágeno e matriciais (por exemplo, a tenascina). Aberrações genéticas específicas levam a riscos específicos, como patologia cutânea grave no tipo clássico e colapso vascular decorrente da ruptura arteriovenosa no subtipo vascular.[11] Em alguns casos, o produto gênico modifica uma proteína do tecido conjuntivo (por exemplo, os tipos cifoescoliose e dermatosparaxe). A variante genética exata nem sempre é conhecida, e o padrão de herança é variável. Nos casos de síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermóvel, o padrão de herança é autossômico dominante, de modo que 50% dos filhos de uma pessoa afetada poderiam herdar o gene mutante e desenvolver o fenótipo.[12] Os estudos mostram que o fator de hereditariedade (a proporção da variação fenotípica em uma população que pode ser atribuída à variação genética entre as pessoas) da hipermobilidade articular é >70%.[13] Entretanto, herdar o fenótipo não indica a ocorrência de sintomas. Deve-se observar que os subtipos clássico, hipermóvel, vascular, artrocalasia e periodontais têm natureza autossômica dominante, enquanto os outros subtipos são herdados de forma autossômica recessiva.

Fisiopatologia

A síndrome de Ehlers-Danlos (igualmente a outros distúrbios hereditários do tecido conjuntivo) é provocada por uma ou mais aberrações genéticas que afetam os genes que codificam, ou modificam, as proteínas do tecido conjuntivo, como as proteínas de colágeno e matriciais (por exemplo, a tenascina). O defeito genético aumenta a anormalidade bioquímica que, por sua vez, resulta em distúrbio biomecânico. Isso tem dois efeitos.

- Primeiro, é responsável pela frouxidão do ligamento, resultando a hipermobilidade e o aumento da flexibilidade que são fatores de seleção positivos na área artística como dança, ginástica e música.
- Segundo, há uma fragilidade inerente dos tecidos conjuntivos, resultando em uma predisposição a lesões e à vulnerabilidade aos efeitos das lesões.

Acompanhando essa fragilidade, há a cicatrização insuficiente, a qual muitas vezes é tardia e pode ser incompleta. A dor crônica e a fadiga podem ocorrer, juntamente com a falta de condicionamento físico e cardiovascular.

Classificação

Classificação internacional de 2017 das síndromes de Ehlers-Danlos^[4]

	EDS subtype	Inheritance pattern (AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive)	Associated genes
1	Classical (cEDS)	AD	COL5A1, COL5A2 (rarely COL1A1)
2	Classical-like (clEDS)	AR	TNXB
3	Cardiac-valvular (cvEDS)	AR	COL1A2
4	Vascular (vEDS)	AD	COL3A1 (rarely COL1A1)
5	Hypermobile (hEDS)	AD	Unknown
6	Arthrochalasia (aEDS)	AD	COL1A1, COL1A2
7	Dermatosparaxis (dEDS)	AR	ADAMTS2
8	Kyphoscoliotic (kEDS)	AR	PLOD1, FKBP14
9	Brittle cornea syndrome (BCS)	AR	ZNF469, PRDM5
10	Spondylodysplastic (spEDS)	AR	B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13
11	Musculocontractural (mcEDS)	AR	CHST14, DSE
12	Myopathic (mEDS)	AD/AR	COL12A1
13	Periodontal (pEDS)	AD	C1R, C1S

Classificação internacional de 2017 das síndromes de Ehlers-Danlos

Adaptado com permissão de Malfait F, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):8-26

Prevenção secundária

A orientação inicial do paciente, incluindo o conhecimento dos riscos e aconselhamento sobre o condicionamento físico, pode ajudar a prevenir lesões futuras e desenvolvimento da síndrome da dor crônica. Evitar esportes de contato e determinados trabalhos são fisicamente exigentes (por exemplo, enfermagem, dança profissional e trabalho manual pesado) também ajudará a prevenir lesão e o surgimento da dor crônica.

Todos os pacientes (e/ou pais) devem receber informações detalhadas relacionadas ao distúrbio. Os padrões de hereditariedade devem ser explicados e os familiares com risco devem ser identificados. O desfecho e a história natural de um determinado subtipo da síndrome de Ehlers-Danlos devem ser discutidos. Não é desejável aconselhar os pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermobilidade a evitarem ter filhos; o correto é encorajá-los a estarem alertas em relação aos sintomas na infância e na adolescência. Os pacientes e os seus familiares devem receber também informações sobre os grupos de suporte disponíveis e outros recursos parecidos. [[Ehlers-Danlos Support Group \(UK\)](#)] [[Ehlers-Danlos Society](#)]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 24 anos apresenta, há um ano, dor no corpo inteiro que não é controlada por analgésicos. Ela também sente palpitações e tontura quando se levanta de manhã e sente muito cansaço, tanto que precisa descansar após o trabalho. Ela é professora e, antes, era uma atleta e dançarina dedicada. Na primeira infância, suas pernas se cansavam rapidamente e ela insistia em ser carregada no colo. Em várias ocasiões, ela torceu seus tornozelos gravemente, e claudicou por várias semanas. Aos 16 anos de idade, seus tornozelos estavam tão "fracos" que ela foi forçada a desistir da dança e da atividade física. Ela tem uma história de luxação recorrente do ombro esquerdo. O episódio inicial ocorreu quando ela pisou em falso e caiu da escada, mas atualmente o ombro se desloca por razões insignificantes e quase sempre ela precisa ir ao pronto-socorro para que ele seja recolocado no lugar.

Caso clínico #2

Uma mãe levou a filha de 8 anos de idade ao médico da unidade básica de saúde porque a menina apresentava dor nas pernas de noite, especialmente após as atividades físicas. A mãe relatou que, quando bebê, a menina nunca engatinhou, apenas "arrastava-se sentada no chão". Ela andou somente com 20 meses de idade e costuma cair com frequência. A mãe notou que a garota era mais "tortinha" que os seus irmãos mais velhos e também mais desajeitada, sempre esbarrando nos móveis. Constantemente inquieta, ela sempre troca de posição. Ela detestava andar em shoppings, preferindo ser carregada ou empurrada no carrinho. Seus tornozelos são instáveis e ela sempre tropeça. Ela anda com os pés achatados e tem dificuldade de acompanhar os amigos. Além disso, ela segura a caneta de maneira estranha, e a mão se cansa após escrever metade de uma página.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é inicialmente estabelecido clinicamente. A síndrome de Ehlers-Danlos está presente no nascimento e é quase sempre diagnosticada na infância, mas em alguns casos pode ser detectada na fase adulta. As manifestações musculoesqueléticas e cutâneas são as características primárias; as disfunções autonômicas cardiovasculares e gastrointestinais, bem como outras manifestações, são consideradas achados de suporte. Além da hipermobilidade articular, nenhuma característica está universalmente presente em qualquer forma de síndrome de Ehlers-Danlos. Devido ao envolvimento de vários sistemas de órgãos, inicialmente os pacientes podem sentir a necessidade de consultar profissionais de especialidades médicas diferentes.^[14]

Muitas pessoas afetadas não desenvolvem os sintomas, ou desenvolvem somente sintomas discretos durante toda a vida. A história também deve incluir a natureza e a eficácia do alívio da dor, intervenções passadas e qualquer experiência prévia com uso de anestésico local, já que a resistência aos efeitos dos anestésicos locais é observada em cerca de dois terços dos pacientes.^[15]

CrITÉRIOS diagnÓsticos primÁrios e secundÁrios foram estabelecidos para obter o diagnÓstico clÍnico do subtipo da síndrome de Ehlers-Danlos. Testes moleculares devem ser realizados para confirmar o diagnÓstico por meio de testes baseados em painéis ou sequenciamento completo do exoma/genoma.

Se os testes de sequenciamento forem negativos, deve-se fazer a análise de variantes no número de cópias por meio de amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA), reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) ou análise direcionada de matriz. Os testes moleculares ajudam a confirmar o diagnóstico, particularmente tendo em conta a heterogeneidade dos diferentes subtipos de síndrome de Ehlers-Danlos, e fornecem informações sobre os padrões de herança, risco de recidiva e prognóstico, o que ajuda a orientar o tratamento do paciente. A síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermóvel (SEDh) continua sendo um diagnóstico clínico, pois a etiologia genética ainda não foi identificada.

A história familiar de hipermobilidade articular é altamente sugestiva; o padrão de herança dos subtipos comuns é geralmente autossômico dominante, de modo que 50% dos filhos de uma pessoa afetada poderiam herdar o gene e desenvolver o fenótipo.^[12] No entanto, os subtipos raros da síndrome de Ehlers-Danlos são autossômicos recessivos.

Manifestações musculoesqueléticas

Hipermobilidade articular

- Esta é considerada uma característica de todos os subtipos de síndrome de Ehlers-Danlos, mas é geralmente menos óbvia na síndrome de Ehlers-Danlos vascular (SEDv) (exceto nas mãos). A maioria das pessoas hipermóveis não está ciente do fato e pressupõe que todos são tão flexíveis como elas.
- Uma história de atraso para andar (após 18 meses de idade), que frequentemente pula a etapa de engatinhar e/ou substitui a etapa de se arrastar na posição sentada, é comum em bebês hipermóveis. Eles são frequentemente desajeitados e inquietos. Assim que começam a andar, o atraso motor remite. As crianças hipermóveis se cansam rapidamente e frequentemente desejam ser carregadas; podem apresentar dor articular e/ou muscular após o exercício (dores de crescimento).
- A presença da hipermobilidade articular pode ser estabelecida diretamente, com o cálculo do índice de Beighton de 9 pontos, que é baseado na capacidade de realizar uma série de manobras. Uma pontuação de 5/9 ou mais é geralmente indicativa de hipermobilidade generalizada.^[16]
 - Dorsiflexão da 5ª articulação metacarpofalângica em 90° ou mais (1 ponto para cada lado).
[\[Fig-2\]](#)
 - Movimento do polegar para a região volar do antebraço ipsilateral (1 ponto para cada lado).
[\[Fig-3\]](#)
 - Hiperextensão do cotovelo em 10° ou mais (1 ponto para cada lado).
[\[Fig-4\]](#)
 - Hiperextensão do joelho em 10° ou mais (1 ponto para cada lado).
[\[Fig-5\]](#)
 - Posicionamento das mãos espalmadas no chão com os joelhos completamente estendidos (1 ponto).
[\[Fig-6\]](#)
- A hipermobilidade deve ser pesquisada nas articulações fora dos 5 locais que formam parte do escore de Beighton, pois cada articulação hipermóvel identificada acrescentará evidência de hipermobilidade articular. Algumas manobras úteis nesse contexto incluem:
 - A rotação externa passiva do ombro em 90° ou mais
 - Flexão lateral da coluna cervical em 60° ou mais

- Rotação da coluna torácica a 90° ou mais
- Dorsiflexão da primeira articulação metatarsofalângica em 90° ou mais
- Achatamento do arco longitudinal do pé, com pronação do pé ao suportar o peso.
- A hipermobilidade articular também pode ser determinada indiretamente ao usar o questionário com 5 perguntas. Uma resposta afirmativa para 2 ou mais perguntas sugere hipermobilidade com sensibilidade de 80% a 85% e especificidade de 80% a 90%.[\[17\]](#)

- Você pode agora (ou já conseguiu) encostar as mãos espalmadas no chão sem dobrar os joelhos?

[\[Fig-6\]](#)

- Você pode agora (ou já conseguiu) dobrar seu polegar para que toque o antebraço?

[\[Fig-3\]](#)

- Quando criança, você divertia seus amigos contorcendo seu corpo em formas estranhas ou conseguia abrir espacates?
- Quando criança ou adolescente, seu ombro ou sua patela se deslocaram em mais de uma ocasião?
- Você considera ter articulação dupla?
- É importante estar ciente de que essa lista de manobras não está completa, e quaisquer ou todas as frouxidões articulares observadas no exame físico podem ser relevantes. Além disso, deve ser observado que vários fatores, como sexo masculino, idade avançada, espasmo muscular, lesão/cirurgia prévia e degeneração artrítica, podem mascarar a frouxidão articular.

Dores nas articulações

- Pacientes mais velhos geralmente apresentam dor em várias articulações ou na coluna, frequentemente causada por atividade física infrequente, embora não necessariamente excessiva, e ausência de sinais de inflamação.
- Diferente da doença articular inflamatória, não há inchaço articular visível, aquecimento ou vermelhidão, e não há queixa de rigidez matinal, a menos que haja tendinite associada. Ao contrário do que é observado na doença articular inflamatória, as articulações se movem bem e, apesar da dor, podem preservar a hipermobilidade.

Luxação ou subluxação da articulação

- Como os ligamentos são frouxos, as articulações são instáveis e sofrem luxação ou subluxação facilmente e repetidamente, em alguns casos, várias vezes ao dia. Portanto, a luxação ou a subluxação articular recorrente também é uma apresentação comum.

Propriocepção da articulação

- O colágeno mutante em proprioceptores conduz a deterioração da sinalização que causa deficits na posição e senso da articulação.[\[18\]](#) [\[19\]](#) Isso leva à falta de coordenação de movimento durante atividades físicas normais e extenuantes, que por sua vez pode causar lesão nos tecidos e articulações.

Espasmo muscular

- O espasmo muscular doloroso (ou não doloroso) pode ser frequentemente palpado nos músculos do pescoço ou paravertebrais e, às vezes, nos músculos ao redor das articulações especialmente instáveis e/ou dolorosas.[\[20\]](#)

Síndrome da dor crônica

- Ela pode se desenvolver como consequência de trauma e é caracterizada por dor crônica grave progressiva (é comum sentir dor no corpo todo não aliviada por analgésicos), frequentemente com pontos de sensibilidade parecidos com fibromialgia na palpação, acompanhada por fadiga intensa, disfunção autonômica e morbidade psicossocial (ansiedade, depressão, fobias). Um elemento fundamental é a cinesiofobia, evitando o movimento como meio de evitar a dor. O resultado é um declínio progressivo na saúde e na qualidade de vida.

Hábito marfanoide

- Pode estar presente em associação à síndrome de Ehlers-Danlos (geralmente incompleto). É um achado comum na síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvel e cifoesciolótica, mas não é necessário para o diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos. As características incluem:[21]
 - Palato de arco alto
 - Aracnodactilia
 - Sinal do punho (Walker): positivo se for possível envolver o polegar e o quinto dedo de uma mão no punho oposto, de modo que os leitos ungueais dos dedos se sobreponham.
 - Sinal de polegar (Steinberg): positivo se o polegar aduzido na palma se projetar além da borda ulnar na mão fechada.
 - Pectus excavatum ou carinatum
 - Escoliose: um sinal de síndrome de Ehlers-Danlos cifoesciolótica; pode estar presente em outras variantes da síndrome de Ehlers-Danlos, embora em grau mais leve.
 - Proporção da amplitude do braço em relação à altura >1.05
 - Estatura alta associada a uma relação entre segmento superior e segmento inferior (SS/SI) reduzida e <0.85
 - Proporção do comprimento do pé (calcanhar até o primeiro pododáctilo) em relação à altura >0.15
 - Proporção do comprimento da mão (prega do punho até o terceiro dedo) em relação à altura >0.11 .

Fraqueza das estruturas de apoio

- É provocada pelos tecidos conjuntivos frágeis, frouxos e menos eficazes, manifestando-se como:
 - Sinais oculares: pálpebras caídas ou inclinação antimongoloide, esclera azul, miopia
 - Hipotonia muscular: à palpação, os músculos podem ter uma consistência semelhante à massa de pão
 - Prolapso da valva mitral: presença de clique no meio da sístole ou sopro sistólico na ausculta cardíaca
 - Veias varicosas
 - Hérnia da parede abdominal, inguinal ou paraumbilical
 - Prolapso retal ou uterino.
- Lesão significativa: como os tecidos são mais frágeis que o normal, há um risco especial de lesão traumática ou por uso excessivo. Portanto, as lesões que seriam insuficientes em pessoas normais

para danificar o ligamento, o tendão, o músculo, o osso ou a pele poderiam resultar em danos significativos.

Manifestações cutâneas

O exame da pele é o método mais confiável de diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos. A textura da pele geralmente é macia e sedosa ao toque (geralmente o único achado cutâneo associado à síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper móvel). A derme é frequentemente semitransparente. As equimoses são comuns; o paciente frequentemente nota o hematoma, mas não se lembra da lesão desencadeadora. Ao pegar uma dobra dupla de pele no dorso da mão, ela parece fina. Além disso, quando a dobra dupla de pele é levantada do dorso da mão, ela demonstra mais elasticidade que a pele de pessoas normais que não têm síndrome de Ehlers-Danlos.

[Fig-7]

O comprometimento da pele é fundamental para estabelecer o diagnóstico da síndrome de Ehlers-Danlos clássica. A fragilidade da pele com cicatrizes atróficas e feridas com cicatrização inadequada são as principais características da síndrome de Ehlers-Danlos clássica e constituem os principais critérios de diagnóstico.[22]

Caracteristicamente, as marcas de distensão (estrias atróficas) aparecem durante a idade de crescimento máximo na adolescência (entre 11 e 13 anos) nas coxas, lombo, mamas e ocasionalmente nos ombros e nos joelhos.

Cicatrizes (de cirurgias prévias, lacerações, abrasões, varicela ou imunização por bacilo de Calmette e Guérin [BCG]) são normalmente atróficas; têm menos colágeno, têm profundidade geralmente superficial e amplitude grande, e enrugam ao serem apertadas com o dedo indicador e o polegar do examinador.

Os pacientes também podem apresentar cicatrização tardia ou incompleta, geralmente envolvendo a deposição de tecido cicatricial ou colágeno. Além disso, a deiscência da ferida operatória pode ocorrer devido à fragilidade de tecidos moles.

Anormalidades autonômicas

Cardiovascular

- Evidências sugerem associação entre disfunção autonômica e a SEDh.[23] As anormalidades incluem:
 - Hipotensão ortostática (HO): queda rápida na pressão arterial de >20/10 mmHg na passagem à posição ortostática
 - Intolerância ortostática: hipotensão tardia avaliada >3 minutos após a posição ortostática; frequentemente associada à acrocianose (cor escura) e pernas edemaciadas (por causa do acúmulo de sangue) que remite na posição deitada
 - Síndrome da taquicardia ortostática postural: aumento de >30 bpm de pulso na posição ortostática ou de >120 bpm em até 10 minutos no teste de inclinação ortostática com a cabeça para cima, ambos na ausência de hipotensão ortostática que pode desencadear uma resposta taquicárdica normal.[24] [25]
 - Hipotensão neuromediada (HNM): também conhecida como síncope vasovagal ou síncope neurocardiogênica; pode ser desencadeada por estresse ortostático, estresse emocional,

micção, tosse, deglutição e exercício físico. O teste de inclinação ortostática com a cabeça para cima pode confirmar o diagnóstico.

Gastrointestinal

- Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas sugestivos de distúrbio gastrointestinal, como gastrite/doença do refluxo gastroesofágico (DRGE; pirose e regurgitação ácida), gastroparesia (náuseas crônicas, vômitos, dor epigástrica, distensão abdominal e saciedade precoce), síndrome do intestino irritável (dor abdominal recorrente ou desconforto associado a uma alteração na forma das fezes e na frequência de evacuação; a dor ou o desconforto pode ser aliviado pela defecação) ou distúrbio evacuatório retal (caracterizado pela dificuldade de defecação, com ou sem necessidade de evacuação manual e laxantes). Embora os sintomas gastrointestinais possam ocorrer em todos os subtipos da síndrome de Ehlers-Danlos, perfurações e complicações hemorrágicas do trato gastrointestinal são mais comuns na SEDv, enquanto as características de distúrbios gastrointestinais funcionais são mais prevalentes em pacientes com SEDh.[26] [27]

Manifestações ginecológicas

A maioria das mulheres com síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermóvel tem sintomas ginecológicos significativos. As queixas mais comuns incluem sangramento anormal, dismenorreia e dispareunia. Algumas também relatam diagnóstico de endometriose, mas não está claro se há aumento da prevalência da endometriose nessa população, dada a ausência de estudos sistemáticos. Acredita-se que a taxa de concepção seja normal, mas pode haver uma taxa maior de abortos espontâneos. De modo geral, não parece haver nenhuma evidência de aumento da prevalência de desfechos obstétricos desfavoráveis em comparação com aqueles da população em geral, e partos cesáreos não são indicados simplesmente em decorrência do diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermóvel. Há cada vez mais evidências de que os hormônios podem atuar na modificação da gravidade dos sintomas, já que muitas mulheres apresentam agravamento dos sintomas um pouco antes da menstruação.[28]

Investigações

O diagnóstico em geral se baseia no quadro clínico; portanto, as investigações são principalmente de suporte. Entretanto, está disponível o teste genético para os subtipos, exceto o SEDh, que pode confirmar o diagnóstico.[29]

A radiografia simples da coluna é geralmente necessária em pacientes com dor na coluna ou escoliose observada no exame físico.

O ecocardiograma ajuda a descartar o prolapso da valva mitral e a dilatação da raiz aórtica, detectados por ecocardiograma em pacientes com os tipos de síndrome de Ehlers-Danlos clássica e hipermóvel, devendo ser realizado periodicamente, especialmente na infância e na adolescência.[30]

Os testes para disfunção autonômica gastrointestinal e condições gastrointestinais associadas podem ser considerados; eles incluem enema de bário, colonoscopia, colografia por tomografia computadorizada (TC) e/ou proctografia evacuatória.

Fatores de risco

Fortes

história familiar de hiper mobilidade articular ou síndrome de Ehlers-Danlos

- Nos casos de síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper móvel (SEDh), o padrão de herança é autossômico dominante, de modo que 50% dos filhos de uma pessoa afetada poderiam herdar o gene mutante e desenvolver o fenótipo.[12] Os estudos mostram que o fator de hereditariedade (a proporção da variação fenotípica em uma população que pode ser atribuída à variação genética entre as pessoas) da hiper mobilidade articular é >70%.[13] Entretanto, herdar o fenótipo não indica a ocorrência de sintomas. Muitas pessoas afetadas não desenvolvem os sintomas, ou desenvolvem somente sintomas discretos durante toda a vida.
- Embora a maioria dos subtipos de síndrome de Ehlers-Danlos sejam condições autossômicas dominantes, os subtipos extremamente raros (síndrome de Ehlers-Danlos cifoescoliótica, dermatosparaxe e outras), são autossômicos recessivos.

mutações genéticas

- A síndrome de Ehlers-Danlos (igualmente a outros distúrbios hereditários do tecido conjuntivo) é provocada por uma ou mais aberrações genéticas que afetam os genes que codificam, ou modificam, as proteínas do tecido conjuntivo, como as proteínas de colágeno e matriciais (por exemplo, a tenascina). Aberrações genéticas específicas levam a riscos específicos, como patologia cutânea grave na síndrome de Ehlers-Danlos clássica e colapso vascular decorrente da ruptura arteriovenosa na síndrome de Ehlers-Danlos vascular.[11]
- Em alguns casos, o produto gênico modifica uma proteína do tecido conjuntivo (por exemplo, síndrome de Ehlers-Danlos do tipo cifoescoliose e dermatosparaxe).
- A etiologia genética é desconhecida na SEDh.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco importantes incluem história familiar de hiper mobilidade articular ou síndrome de Ehlers-Danlos e mutações genéticas.
- O padrão de herança é geralmente autossômico dominante, embora os subtipos raros sejam autossômicos recessivos (síndrome de Ehlers-Danlos dos tipos cifoescoliótica e dermatosparaxe).

hiper mobilidade articular (comum)

- Uma característica de todos os subtipos da síndrome de Ehlers-Danlos, mas é geralmente menos óbvia na síndrome de Ehlers-Danlos vascular, exceto nas mãos.
- A presença da hiper mobilidade articular pode ser estabelecida diretamente, com o cálculo do score de Beighton de 9 pontos, ou indiretamente usando um questionário com 5 perguntas.[16] [17]
- A hiper mobilidade deve ser pesquisada nas articulações fora dos 5 locais que formam parte do escore de Beighton, pois cada articulação hiper móvel identificada acrescentará evidência de hiper mobilidade articular.

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-5]

[Fig-6]

dor na articulação ou na coluna (comum)

- Os pacientes geralmente apresentam dor em várias articulações ou na coluna, frequentemente causada por atividade física infrequente, embora não necessariamente excessiva, e ausência de sinais de inflamação. Diferente da doença articular inflamatória, não há inchaço articular visível, aquecimento ou vermelhidão, e não há queixa de rigidez matinal, a menos que haja tendinite associada. Ao contrário do que é observado na doença articular inflamatória, as articulações se movem bem e, apesar da dor, podem preservar a hipermobilidade.

atraso motor na primeira infância (comum)

- Uma história de atraso da marcha (>18 meses de idade), que frequentemente pula a etapa de engatinhar e/ou substitui por arrastar na posição sentada, é comum em bebês hipermóveis. Assim que começam a andar, o atraso motor resolve.

síndrome da dor crônica (comum)

- Caracterizada por dor crônica grave progressiva, frequentemente com pontos de sensibilidade parecidos com fibromialgia na palpação e acompanhada por fadiga intensa, disfunção autonômica e morbidade psicossocial (ansiedade, depressão, fobias). Um elemento fundamental é a cinesiofobia, evitando o movimento como meio de evitar a dor.
- Observada em um quarto dos pacientes das clínicas de hipermobilidade.[31]
- Geralmente ocorre por lesão súbita (por exemplo, lesão de "chicote" resultante de um acidente importante com veículo automotor) ou uma atividade física incomum durante a reforma da casa, atividades esportivas ou trabalhos mais exigentes.

fadiga (comum)

- A fadiga crônica é frequentemente associada a dor crônica em pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermóvel.
- Crianças com hipermobilidade se cansam facilmente e frequentemente desejam ser carregadas no colo.

luxação ou subluxação da articulação recorrente (comum)

- Como os ligamentos são frouxos, as articulações são instáveis e sofrem luxação ou subluxação facilmente e repetidamente, em alguns casos, várias vezes ao dia.

dor muscular e/ou espasmo muscular (comum)

- O espasmo muscular sensível (ou não sensível) pode ser frequentemente palpado nos músculos do pescoço e paravertebrais e, às vezes, nos músculos ao redor das articulações especialmente instáveis e/ou dolorosas.[20]
- As crianças hipermóveis podem apresentar dor articular e/ou muscular após o exercício (dores de crescimento).

pele de textura macia e sedosa (comum)

- A pele tem uma maciez característica e sensação sedosa. Geralmente, é o único achado na pele associado à síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermóvel.

pele semitransparente (comum)

- A pele pode ter veias e tendões subjacentes visíveis.

dobra dupla da pele elástica e fina (comum)

- Uma dobra dupla de pele beliscada no dorso da mão dá a sensação de ser fina e, quando levantada, mostra mais elasticidade que a pele de pessoas sem síndrome de Ehlers-Danlos.

[Fig-7]

cicatrizes atróficas (comum)

- Cicatrizes (de cirurgias prévias, lacerações, abrasões, varicela ou imunização por bacilo de Calmette e Guérin [BCG]) têm menos colágeno e, portanto, têm profundidade geralmente superficial e amplitude grande. Elas normalmente enrugam ao serem apertadas com o dedo indicador e o polegar do examinador.

hematomas frequentes (comum)

- O paciente frequentemente nota o hematoma, mas não se lembra da lesão desencadeadora.

estrias (comum)

- Caracteristicamente, as marcas de distensão (estrias atróficas) aparecem durante o crescimento máximo na adolescência (entre 11 e 13 anos) nas coxas, lombos, mamas e ocasionalmente nos ombros e nos joelhos.

má cicatrização de feridas e/ou deiscência da ferida (comum)

- A cicatrização da ferida (envolve a deposição de tecido cicatricial ou colágeno) é tardia e pode estar incompleta. A deiscência da ferida pode ocorrer devido à fragilidade dos tecidos moles.

lesão significativa (comum)

- Como os tecidos são mais frágeis que o normal, há um risco especial de lesão traumática ou de uso excessivo. Portanto, as lesões que seriam insuficientes em pessoas normais para danificar o ligamento, o tendão, o músculo, o osso ou a pele poderiam resultar em danos significativos.

história de efeito tardio da anestesia local (comum)

- A resistência aparente aos efeitos dos anestésicos locais é observada em aproximadamente dois terços dos pacientes.[15]

Outros fatores de diagnóstico

hipotonia muscular (comum)

- À palpação, os músculos podem ter uma textura semelhante à massa de pão.

veias varicosas (comum)

- Sugere fraqueza do tecido conjuntivo de suporte.

hérnia da parede abdominal, inguinal ou paraumbilical (comum)

- Sugere fraqueza do tecido conjuntivo de suporte.

prolapso retal ou uterino (comum)

- Sugere fraqueza do tecido conjuntivo de suporte.

hipotensão ortostática (HO) (comum)

- Queda prolongada da pressão arterial de >20 mmHg nos 3 minutos iniciais após assumir a posição ortostática.

intolerância ortostática (comum)

- Desenvolvimento de sintomas até 10 minutos após assumir a postura ereta que melhoram ao deitar-se.

síndrome da taquicardia ortostática postural (STOP) (comum)

- Aumento no pulso de mais de 30 bpm na posição ortostática ou de >120 bpm em até 10 minutos de teste de inclinação ortostática com a cabeça para cima, ambos na ausência de hipotensão ortostática que pode desencadear uma resposta taquicárdica normal.[24] [25] Os sintomas que ocorrem na posição ortostática incluem tontura, palpitações, tremores, fraqueza generalizada, visão embaçada, intolerância ao exercício e fadiga.

hipotensão neuromediada (HNM) (comum)

- Sintomas que ocorrem na posição ortostática com queda >25 mmHg na pressão arterial sistólica. Os pacientes apresentam tonturas e outros sintomas diariamente, mas aprendem a se adaptar a estes sintomas para reduzir a morbidade.

hábito marfanoide (comum)

- Pode estar presente em associação à síndrome de Ehlers-Danlos (geralmente incompleto). Achado comum na síndrome de Ehlers-Danlos dos tipos hipermóvel e cifoesciolítico, mas não é necessário para o diagnóstico.
- As características incluem: palato de arco alto; aracnodactilia; pectus excavatum ou carinatum; escoliose; proporção da envergadura do braço em relação à altura >1.05; estatura alta com redução da relação entre segmento superior e segmento inferior (SS/SI) <0.85; proporção do comprimento do pé (calcanhar até o primeiro pododáctilo) em relação à altura >0.15; proporção do comprimento da mão (prega do punho até o terceiro dedo) em relação à altura >0.11.[21]

manifestações gastrointestinais (comum)

- Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas sugestivos de distúrbio gastrointestinal, como gastrite/doença do refluxo gastroesofágico (DRGE; pirose e regurgitação ácida), gastroparesia (náuseas crônicas, vômitos, dor epigástrica, distensão abdominal e saciedade precoce), síndrome do intestino irritável (dor abdominal recorrente ou desconforto associado a uma alteração na forma das fezes e na frequência de evacuação; a dor ou o desconforto pode ser aliviado pela defecação) ou distúrbio evacuatório retal (caracterizado pela dificuldade de defecação, com ou sem necessidade de evacuação manual e laxantes).[26] [27]

manifestações ginecológicas (comum)

- A maioria das mulheres com síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermobilidade tem sintomas ginecológicos significativos. As queixas incluem sangramento anormal, dismenorrea e dispareunia. Algumas também relatam diagnóstico de endometriose, mas faltam estudos sistemáticos. Pode haver uma taxa maior de abortos espontâneos. Hormônios podem desempenhar algum papel na modificação da gravidade dos sintomas.[28]

anomalias oculares (incomum)

- Sugere fraqueza do tecido conjuntivo de suporte.
- As pálpebras parecem caídas, mas isso não se estende à ptose.
- A inclinação antimongoloide é uma condição na qual os cantos nasais da fenda palpebral são maiores que os cantos temporais, ao contrário da inclinação mongoloide típica.
- A esclera azul é devido ao adelgaçamento da esclera. É uma característica inespecífica de deficiência de colágeno.
- A miopia é comum nas síndromes de hiper mobilidade.

clique no meio da sístole ou sopro sistólico tardio (incomum)

- Pode sugerir prolapso da valva mitral ocasionado pelos tecidos conjuntivos frágeis, frouxos e menos eficientes.

hipotensão ortostática (incomum)

- Sugere disfunção autonômica cardiovascular.
- Queda rápida da pressão arterial de >20/10 mmHg na posição ortostática.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
diagnóstico clínico <ul style="list-style-type: none"> • A síndrome de Ehlers-Danlos está presente no nascimento e é quase sempre diagnosticada na infância, mas em alguns casos pode ser detectada na fase adulta. As manifestações musculoesqueléticas e cutâneas são as características primárias; as disfunções autonômicas cardiovasculares e gastrointestinais, bem como outras manifestações, são consideradas achados de suporte. Além da hiper mobilidade articular, nenhuma característica está universalmente presente em nenhuma forma de síndrome de Ehlers-Danlos. Muitas pessoas afetadas não desenvolvem os sintomas, ou desenvolvem somente sintomas discretos durante toda a vida. A história também deve incluir a natureza e a eficácia do alívio da dor, intervenções passadas e qualquer experiência prévia com uso de anestésico local, já que a resistência aos efeitos dos anestésicos locais é observada em cerca de dois terços dos pacientes.[15] 	diagnóstico geralmente estabelecido clinicamente
teste genético <ul style="list-style-type: none"> • Não há teste genético que possa confirmar ou descartar o diagnóstico da síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper mobilidade. Entretanto, o teste do gene de colágeno está disponível para a síndrome de Ehlers-Danlos dos tipos clássico e vascular.[29] [32] 	pode revelar variantes patogênicas em COL5A1/2 (síndrome de Ehlers-Danlos clássica), COL3A1 (síndrome de Ehlers-Danlos vascular) e em outros genes associados aos subtipos raros da síndrome de Ehlers-Danlos

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste da mesa inclinável <ul style="list-style-type: none"> As anormalidades autonômicas cardiovasculares podem estar presentes; a maioria das manifestações é na síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper mobilidade. A taquicardia na ausência de hipotensão ortostática sugere a síndrome da taquicardia ortostática postural. 	aumento no pulso de >30 bpm na posição ortostática ou de >120 bpm em até 10 minutos com a cabeça para cima sugere síndrome de taquicardia ortostática postural; uma queda >20 mmHg na pressão arterial indica hipotensão ortostática (HO); uma queda >25 mmHg na pressão arterial indica hipotensão neuromediada (HNM);
radiografia da coluna <ul style="list-style-type: none"> Geralmente necessária em pacientes com dor na coluna ou escoliose observada no exame físico. 	pode mostrar escoliose, espondilolistese
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> Anomalias da valva cardíaca são observadas mais frequentemente na síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper mobilidade. O ecocardiograma é necessário para excluir o prolapso da valva mitral e para avaliar o diâmetro da raiz aórtica. A frequência ideal do ecocardiograma (para monitorar a raiz aórtica) é desconhecida; provavelmente é mais importante repetir na infância e na adolescência que na fase adulta. Pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos cardíaca-valvular. 	pode mostrar prolapso da valva mitral e/ou dilatação da raiz aórtica
Imagiologia e endoscopia digestivas <ul style="list-style-type: none"> O enema de bário e a colonoscopia podem ser necessários para excluir a patologia de intestino grosso associada, como carcinoma, doença inflamatória intestinal e pólipos. A colografia por tomografia computadorizada (TC) pode ser considerada como uma alternativa menos invasiva à colonoscopia convencional. A proctografia evacuatória pode identificar retoccele, intussuscepção e/ou megarreto. 	a exclusão de outros diagnósticos confirma a alteração da motilidade gastrointestinal relacionada à síndrome de Ehlers-Danlos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Marfan	<ul style="list-style-type: none"> História familiar de colapso súbito, aneurisma aórtico, dissecção da aorta e patologia valvar sugestiva. O hábito marfanoide é característico e necessário para diagnóstico. As características incluem: palato de arco alto; aracnodactilia; pectus excavatum ou carinatum; escoliose; proporção da envergadura do braço em relação à altura >1.05; estatura alta com redução da relação entre segmento superior e segmento inferior (SS/SI) <0.85; proporção do comprimento do pé (calcanhar até o primeiro pododáctilo) em relação à altura >0.15; proporção do comprimento da mão (prega do punho até o terceiro dedo) em relação à altura >0.11.^[21] Subluxação do cristalino, anormalidades neurológicas da pelve e membros inferiores sugerindo encarceramento do nervo periférico (ectasia dural) e sinais de pneumotórax (desvio da traqueia, diminuição da expansibilidade no lado afetado) podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> A regurgitação aórtica e a dilatação da raiz aórtica são achados comuns no ecocardiograma; também pode revelar a dissecção da aorta ascendente. A ressonância nuclear magnética (RNM) pode mostrar a ectasia dural. A análise molecular da amostra de sangue periférico mostra anormalidades nas fibrilinas I e II. O pneumotórax e a bolha enfisematosa na radiografia torácica podem ser observadas.
Fibromialgia	<ul style="list-style-type: none"> A síndrome da dor crônica é diagnosticada pela presença de dor corporal disseminada (na frente e nas costas, esquerda e direita, ambos os lados do diafragma) por, no mínimo, 3 meses além da sensibilidade (palpação digital com uma força de cerca de 4 kg) ou, pelo menos, 11 de 18 locais de ponto sensível designados.^[33] 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é clínico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome da fadiga crônica	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizada por fadiga persistente e outros sintomas associados (por exemplo, dor musculoesquelética, interrupção do sono, problemas de memória) que duram, no mínimo, 6 meses. A fadiga não está relacionada a outros quadros clínicos, processos patológicos ou causas biológicas identificáveis. Dormir, repousar ou restringir as atividades não melhoram os sintomas. • Os pacientes podem apresentar febre baixa, linfonodos sensíveis à palpação, dor muscular/ rigidez nas articulações na palpação, taquicardia, hiperventilação e/ou hipotensão ortostática. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é clínico.
Síndrome de Loeys-Dietz	<ul style="list-style-type: none"> • A síndrome genética autossômica dominante tem muitas características similares à síndrome de Marfan.[34] • As deformidades esqueléticas pronunciadas foram relatadas em crianças. Os elementos esqueléticos principais incluem pés tortos, escoliose, deformidade cervical superior e hiperextensibilidade do joelho ou do cotovelo. A presença de hipertelorismo, fenda palatina ou úvula bífida deve ser sinais para encaminhamento imediato a um geneticista.[34] 	<ul style="list-style-type: none"> • O teste genético revela as mutações nos genes que codificam o receptor beta 1 ou 2 do fator de transformação do crescimento. • A dilatação da raiz aórtica é um achado comum no ecocardiograma.
Púrpura trombocitopênica trombótica	<ul style="list-style-type: none"> • O exame neurológico pode revelar anormalidades focais, sendo que a presença de palidez (anemia) e petéquias pode suportar o diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame de esfregaço de sangue periférico é fundamental e mostra evidências de anemia hemolítica microangiopática com eritrócitos fragmentados (esquistócitos) e trombocitopenia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Púrpura trombocitopênica idiopática	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia isolada na ausência de outras causas; supõe-se que seja provocada por um fenômeno autoimune. Normalmente encontrada em mulheres de meia idade, frequentemente após uma doença viral, manifestando-se com trombocitopenia com ou sem sangramento. • O exame físico geralmente é normal. As petéquias podem se manifestar nas membranas mucosas das extremidades inferiores. 	<ul style="list-style-type: none"> • O hemograma completo e o esfregaço mostram trombocitopenia isolada.
Doença de von Willebrand	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente, manifesta-se com sangramento mucocutâneo. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é baseado em vários testes, incluindo o antígeno do fator de von Willebrand (FVW), a atividade do FVW (cofator de ristocetina ou ensaio de ligação ao colágeno), ensaio do fator VIII e multímeros do FVW.
Excesso de corticosteroide	<ul style="list-style-type: none"> • Uma das causas mais comuns de má cicatrização de feridas; geralmente com história de uso de corticosteroide crônico. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é clínico.
Porfíria cutânea tardia	<ul style="list-style-type: none"> • Resulta de uma deficiência adquirida e significativa de uroporfirinogênio descarboxilase no fígado. • Reconhecida pelas lesões cutâneas bolhosas e com crostas no dorso das mãos e outras áreas do corpo expostas ao sol. Outras características comuns incluem fragilidade da pele, com trauma menor causando formação de vesículas, hipertricrose, hiperpigmentação da pele e urina escura ou avermelhada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Porfirinas altas no plasma e urina total.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Epidermólise bolhosa	<ul style="list-style-type: none"> Fragilidade mecânica hereditária da pele e dos tecidos epiteliais. Manifesta-se como erosões, vesículas e cicatrizes recorrentes. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é confirmado pelo mapeamento antigênico por imunofluorescência realizado em um espécime de biópsia de pele criopreservado, obtido de uma lesão recém-induzida.
Deficiência de vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> O escorbuto é um distúrbio raro, com epidemias normalmente afetando as populações sujeitas à fome ou ao deslocamento durante os períodos de guerra. A maioria das manifestações clínicas importantes está relacionada à síntese deficiente de colágeno. Elas incluem complicações por sangramento (petéquias e equimoses espontâneas), gengiva friável e perdas dentárias, dor óssea e derrames articulares. 	<ul style="list-style-type: none"> Baixos níveis de ácido ascórbico no soro, nos leucócitos e no sangue total confirmam o diagnóstico.

Critérios de diagnóstico

A classificação de 2017 categoriza a síndrome de Ehlers-Danlos em 13 subtipos. Foram estabelecidos critérios diagnósticos maior e menor com os quais se pode definir o diagnóstico clínico de um subtipo específico que, posteriormente, pode ser confirmado por teste genético. Com o advento de tecnologias de sequenciamento de nova geração, foram identificadas variantes patogênicas em diversos genes envolvidos na via de biossíntese/estrutura do colágeno, e os testes genéticos passaram a ter valor inestimável para confirmar o diagnóstico, particularmente dos subtipos raros.

Escore Beighton de 9 pontos para hiper mobilidade articular^[16]

Com base na capacidade de realizar uma série de manobras:

- Dorsiflexão da 5ª articulação metacarpofalângica em 90° ou mais (1 ponto para cada lado) [\[Fig-2\]](#)
- Movimento do polegar para a região volar do antebraço ipsilateral (1 ponto para cada lado) [\[Fig-3\]](#)
- Hiperextensão do cotovelo em 10° ou mais (1 ponto para cada lado) [\[Fig-4\]](#)
- Hiperextensão do joelho em 10° ou mais (1 ponto para cada lado) [\[Fig-5\]](#)
- Posicionamento das mãos espalmadas no chão com os joelhos completamente estendidos (1 ponto). [\[Fig-6\]](#)

Uma pontuação de 5/9 ou mais é geralmente indicativa de hiper mobilidade generalizada.

Critérios internacionais de 2017 para a síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper mobilidade[4]

É necessário satisfazer os critérios 1, 2 e 3.

Critério 1

- Escore de Beighton
 - Crianças pré-púberes e adolescentes: ≥ 6
 - Homens e mulheres, pós-puberdade até 50 anos de idade: ≥ 5
 - Homens e mulheres com mais de 50 anos: ≥ 4

Se o escore de Beighton ficar 1 ponto abaixo do ponto de corte e o questionário de 5 pontos for "positivo" (pelo menos 2 itens), pode-se estabelecer o diagnóstico de hiper mobilidade articular generalizada (HAG).

- Questionário de 5 pontos
 1. Você pode agora (ou já conseguiu) encostar as mãos espalmadas no chão sem dobrar os joelhos?
 2. Você pode agora (ou já conseguiu) dobrar seu polegar para que toque o antebraço?
 3. Quando criança, você divertia seus amigos contorcendo o corpo em formas estranhas ou conseguia abrir espacates?
 4. Quando criança ou adolescente, seu ombro ou sua patela se deslocaram em mais de uma ocasião?
 5. Você considera ter articulação dupla?

Critério 2

É necessário satisfazer 2 ou mais das seguintes características (A e B, A e C, ou B e C):

- Manifestações sistêmicas de uma doença do tecido conjuntivo mais generalizada (pelo menos 5 das seguintes características devem estar presentes):
 - Pele excepcionalmente macia ou aveludada
 - Leve hiperextensibilidade da pele
 - Estrias inexplicáveis sem história de alteração significativa no peso
 - Pápulas piezogênicas bilaterais no calcanhar
 - Hérnias abdominais recorrentes ou múltiplas (por exemplo, umbilical, inguinal e crural)
 - Cicatrização atrófica que envolve, pelo menos, 2 locais e sem formação de cicatrizes verdadeiramente papiráceas e/ou hemossidéricas, como observado na síndrome de Ehlers-Danlos clássica
 - Prolapso do assoalho pélvico, retal e/ou uterino em crianças, homens ou mulheres nulíparas sem história de obesidade mórbida ou outro quadro clínico predisponente conhecido
 - Sobreposição de dentes e palato alto ou estreito

- Aracnodactilia, definida por uma ou mais das seguintes características: 1) sinal do punho positivo (sinal de Steinberg) em ambos os lados; 2) sinal do polegar positivo (sinal de Walker) em ambos os lados
- Proporção da envergadura dos braços em relação à altura ≥ 1.05
- Prolapso da válvula mitral (MVP) leve ou mais severo com base em rigorosos critérios ecocardiográficos
- Dilatação da raiz da aorta com Z-score $> +2$
- História familiar positiva
- Um ou mais parentes de primeiro grau que, de forma independente, satisfaçam os critérios de diagnóstico da síndrome de Ehlers-Danlos
- Complicações musculoesqueléticas (uma das seguintes características deve estar presente):
 - Dor musculoesquelética em 2 ou mais membros, recorrente diariamente por, pelo menos, 3 meses
 - Dor crônica e generalizada por 3 ou mais meses
 - Luxações articulares recorrentes ou instabilidade articular óbvia, na ausência de trauma
 - 3 ou mais luxações atraumáticas na mesma articulação ou 2 ou mais luxações atraumáticas em 2 articulações diferentes que ocorram em momentos diferentes
 - Confirmação clínica de instabilidade articular em 2 ou mais locais, não relacionada a trauma.

Critério 3

Todos os pré-requisitos são obrigatórios:

- Ausência de fragilidade anormal da pele, o que deve suscitar consideração de outros subtipos da síndrome de Ehlers-Danlos
- Exclusão de outras doenças do tecido conjuntivo hereditárias e adquiridas, inclusive doenças reumatológicas autoimunes
- Em pacientes com doença do tecido conjuntivo adquirida/autoimune, o diagnóstico adicional de síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermobilidade (SEDh) requer a satisfação das características A e B do critério 2. A característica C do critério 2 (dor crônica e/ou instabilidade) não conta para o diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos
- Exclusão de diagnósticos alternativos que podem incluir também hipermobilidade articular devida a hipotonia e/ou frouxidão do tecido conjuntivo.

O distúrbio do espectro de hipermobilidade (HSD) é usado como diagnóstico para pacientes com hipermobilidade articular sintomática que não apresentem nenhum dos subtipos raros da síndrome de Ehlers-Danlos e não satisfaçam os critérios da SEDh. Estes incluem: 1) distúrbio do espectro de hipermobilidade (HSD) (articular) generalizado, 2) HSD (articular) periférico, 3) HSD (articular) localizado e 4) HSD (articular) histórico. Indivíduos que anteriormente satisfaziam os critérios de Brighton para SEDh, mas que não satisfazem os critérios de 2017 para SEDh podem ser diagnosticados como tendo HSD.[3]

Abordagem passo a passo do tratamento

A base de evidências para as várias opções de tratamento não está bem estabelecida. Muitas recomendações são baseadas na opinião de especialistas. As terapias são geralmente adaptadas às necessidades individuais. São necessárias opiniões multidisciplinares.

Recomendações gerais

Pacientes assintomáticos não precisam de tratamento específico. Entretanto, todos os pacientes devem ser aconselhados a evitar esportes de contato, devido ao risco de lesão nos tecidos moles e no osso. Além disso, o condicionamento físico deve ser encorajado, pois pode minimizar o risco de lesão. Determinados trabalhos são fisicamente exigentes e devem ser evitados, como enfermagem, dança profissional e trabalho manual pesado.

Orientação/aconselhamento genético

Todos os pacientes (e/ou pais) devem receber informações detalhadas relacionadas ao distúrbio. Os padrões de hereditariedade devem ser explicados e os familiares com risco devem ser identificados. O desfecho e a história natural de um determinado subtipo da síndrome de Ehlers-Danlos devem ser discutidos. Não é necessário aconselhar os pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hiper mobilidade a evitarem ter filhos, mas os pais devem ser encorajados a estarem alertas em relação aos sintomas na infância e na adolescência. Os pacientes e os seus familiares devem receber também informações sobre os grupos de suporte disponíveis e outros recursos parecidos. [\[Ehlers-Danlos Support Group \(UK\)\]](#) [\[Ehlers-Danlos Society\]](#)

Controle da dor

Uma abordagem padrão de controle da dor deve ser aplicada. Não há ensaios clínicos randomizados e controlados na síndrome de Ehlers-Danlos e os médicos costumam seguir as diretrizes do manejo de fibromialgia. As causas da dor na síndrome de Ehlers-Danlos são multifatoriais e, portanto, as opções de tratamento variam.[\[35\]](#)

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), relaxantes musculares e analgésicos opioides têm um papel no tratamento da dor articular, muscular e/ou da coluna. Outras opções incluem os medicamentos usados para dor neuropática, inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina (serotonina-norepinefrina) e antidepressivos tricíclicos. As injeções de corticosteroides e/ou agentes anestésicos locais poderão ser consideradas quando os analgésicos orais não forem suficientes para aliviar a dor (por exemplo, injeções no ponto desencadeador, injeções na bursa, injeções intra-articulares).[\[15\]](#) Os agentes anestésicos locais, em uma dose maior que a média, proporcionam alívio, apesar da aparente resistência.

Os bloqueadores de raiz nervosa e os estimuladores da medula espinhal podem ser úteis em casos selecionados de dor crônica intratável.

A dor crônica e incessante com descondição físico profundo pode precisar de um programa multidisciplinar de controle da dor que envolve terapia cognitivo-comportamental (TCC). Além disso, juntamente com a dor crônica pode haver depressão reativa, ansiedade e/ou estados fóbicos que necessitam de antidepressivos a curto prazo e/ou terapia ansiolítica para facilitar ou dar suporte a outras intervenções. Uma metanálise de 16 publicações demonstrou a eficácia da combinação entre fisioterapia e terapia cognitiva na redução da dor em indivíduos com hiper mobilidade articular.[\[36\]](#)

Fisioterapia e terapia ocupacional

Para pacientes com dor e instabilidade articular, a fisioterapia e a terapia ocupacional são geralmente necessárias. Os princípios da terapia incluem:

- Restaurar a amplitude normal de movimentos para aquele determinado paciente, mesmo se for hipermóvel
- Restaurar os padrões de movimento eficientes e efetivos em toda a amplitude de movimentos, incluindo a hipermóvel. Isso envolve a correção e a prevenção da disfunção de movimentos e a recuperação da estabilidade articular
- Educar, reafirmar, aconselhar e solucionar os problemas com o paciente
- Melhorar a forma física geral para evitar a falta de condicionamento, obtida pela tonificação muscular, com o objetivo de estabilizar as articulações frouxas e evitando exercícios fortalecedores de alta resistência.

Cada paciente requer uma avaliação detalhada e um programa individualizado. As técnicas podem incluir o biofeedback neural e as terapias frequentemente envolvem os princípios de Pilates, a técnica de Alexander e o tai chi.^[37] A liberação miofascial (uma forma de terapia de tecidos moles) pode ser realizada para reduzir o espasmo muscular.

Talas e/ou ortóticos

Embora a fisioterapia aumente o fortalecimento e a resistência com o objetivo de evitar suportes e talas (a melhor talha é a própria musculatura do paciente), os suportes podem ser inevitáveis para estabilizar as articulações que não respondem ou dar suporte a uma região para que as articulações acima e abaixo possam se fortalecer sem estresse indevido (por exemplo, enfaixar o joelho para focar no realinhamento do quadril e do tornozelo). Além disso, os ortóticos são valiosos para realinhar o pé e reduzir a dor.

Redução e imobilização da articulação

Em casos de luxação da articulação, a redução articular é geralmente indicada. Isso frequentemente envolve a redução fechada o mais rápido possível, para diminuir o potencial de complicações, incluindo as lesões de tecido mole, as lesões de superfície articular e o comprometimento neurovascular. A redução geralmente requer sedação e analgesia. Um período de imobilização deve ser seguido por exercícios de movimento ativo e exercícios de fortalecimento isométricos.

Encaminhamento a especialista e/ou terapia específica

Os pacientes com disfunção autonômica e fraqueza das estruturas de suporte (por exemplo, prolapso uterino ou retal; miopia; hérnia da parede abdominal, inguinal ou paraumbilical; prolapso de valva mitral) deverão ser encaminhados a um especialista nas áreas de cardiologia, neurologia autonômica, gastroenterologia, oftalmologia, ginecologia e/ou cirurgia se houver preocupações específicas.

Os distúrbios gastrointestinais são tratados da mesma forma que em pacientes sem síndrome de Ehlers-Danlos (por exemplo, antiácidos para gastrite ou doença do refluxo gastroesofágico [DRGE]; agentes que promovem a motilidade para gastroparesia; fibras; evitar determinados produtos alimentícios, além de relaxantes do músculo liso para a síndrome do intestino irritável) e podem ser tratados por um médico da unidade básica de saúde. Para a flora intestinal anormal, a amoxicilina/ácido clavulânico ou ciprofloxacino associado a metronidazol pode ser prescrito por 10 dias. Para constipação, o docusato de sódio ou os supositórios de glicerina são uma opção. Para trânsito lento, os agentes procinéticos (como a

eritromicina e a domperidona) aumentam a motilidade gastrointestinal, especialmente nos pacientes com refluxo/disfagia. Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Como consequência, as agências recomendam que a domperidona seja usada apenas no tratamento de sintomas de náuseas e vômitos e não mais para o tratamento de afecções como pirose, distensão abdominal ou desconforto estomacal. Os riscos e benefícios devem ser levados em consideração antes do uso desse medicamento para essa indicação off-label. Ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.[38] Um probiótico (como o VSL3) também pode ser considerado em casos de trânsito lento. A uma dieta com baixo teor de FODMAP pode ser considerada para os que sofrem de distensão abdominal. Essa dieta refere-se a um baixo teor de oligo, di e monossacarídeos fermentados e polióis (que, em inglês, formam a sigla FODMAP). Estes são carboidratos de cadeia curta osmoticamente ativos que provocam diarreia após a ingestão ao atrair a água dos vasos intestinais para o lúmen intestinal. A fermentação pelas bactérias intestinais resulta, então, em grande volume de gases (hidrogênio ou dióxido de carbono) levando à distensão abdominal.

Tratamentos experimentais

A proloterapia, também chamada de terapia de injeção regenerativa, é um tratamento não cirúrgico de medicina complementar para a reconstrução do ligamento e do tendão. Ela tem sido usada no tratamento de instabilidades articulares isoladas.[39] [40] Alguns profissionais recomendam a proloterapia para melhorar a frouxidão articular em pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos. Embora ela possa ajudar a melhorar a estabilidade das articulações, sua utilização continua a ser controversa no tratamento da síndrome de Ehlers-Danlos. São necessários mais estudos para demonstrar a utilidade exata da proloterapia no tratamento dos sintomas musculoesqueléticos associados à síndrome de Ehlers-Danlos.

A suplementação com vitamina C é uma intervenção experimental que pode melhorar um pouco a ligação cruzada de colágeno e possivelmente aumentar a estabilidade cutânea e/ou articular. Entretanto, isso é considerado duvidoso na ausência de deficiência de vitamina C e, portanto, não é uma prática padrão.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso

(resumo)

todos os pacientes

1a recomendações gerais
mais orientação/aconselhamento genético

Em curso		(resumo)	
■ com dor musculoesquelética ou instabilidade articular	mais	controle da dor	
	mais	fisioterapia e terapia ocupacional	
	adjunto	terapia cognitivo-comportamental (TCC) ± antidepressivo e/ou ansiolítico	
	adjunto	talas e/ou ortóticos	
■ com luxação da articulação	mais	redução e imobilização da articulação	
■ com disfunção autonômica e/ou fraqueza das estruturas de suporte	adjunto	encaminhamento a especialista	
	adjunto	medicamento gastrointestinal e/ou mudança alimentar	

Opções de tratamento

Em curso

todos os pacientes

1a

recomendações gerais

» A base de evidências para as várias opções de tratamento não está bem estabelecida. Muitas recomendações são baseadas na opinião de especialistas. As terapias são geralmente adaptadas às necessidades individuais. São necessárias opiniões multidisciplinares.

» Pacientes assintomáticos não precisam de tratamento específico. Entretanto, todos os pacientes devem ser aconselhados a evitar esportes de contato, devido ao risco de lesão nos tecidos moles e no osso. Além disso, o condicionamento físico deve ser encorajado para minimizar o risco de lesão. Determinados trabalhos são fisicamente exigentes e devem ser evitados, como enfermagem, dança profissional e trabalho manual pesado.

mais

orientação/aconselhamento genético

» Todos os pacientes (e/ou pais) devem receber informações detalhadas relacionadas ao distúrbio. Os padrões de hereditariedade devem ser explicados e os familiares com risco devem ser identificados. O desfecho e a história natural de um determinado subtipo da síndrome de Ehlers-Danlos devem ser discutidos. Não é necessário aconselhar os pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermobilidade a evitarem ter filhos, mas os pais devem ser encorajados a estarem alertas em relação aos sintomas na infância e na adolescência. Os pacientes e os seus familiares devem receber também informações sobre os grupos de suporte disponíveis e outros recursos parecidos. [Ehlers-Danlos Support Group (UK)] [Ehlers-Danlos Society]

■ com dor musculoesquelética ou instabilidade articular

mais

controle da dor

» Uma abordagem padrão de controle da dor deve ser aplicada. Não há ensaios clínicos randomizados e controlados na síndrome de Ehlers-Danlos e os médicos costumam seguir as diretrizes do manejo de fibromialgia. As causas da dor na síndrome de Ehlers-Danlos são multifatoriais e, portanto, as opções de tratamento variam.[35]

Em curso

» Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), relaxantes musculares e analgésicos opioides têm um papel no tratamento da dor articular, muscular e/ou da coluna.

» Outras opções incluem os medicamentos usados para dor neuropática, inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (serotonina-norepinefrina) e antidepressivos tricíclicos.

» As injeções de corticosteroides e/ou agentes anestésicos locais poderão ser consideradas quando os analgésicos orais não forem suficientes para aliviar a dor (por exemplo, injeções no ponto desencadeador, injeções na bursa, injeções intra-articulares).[15] Os agentes anestésicos locais, em uma dose maior que a média, proporcionam alívio, apesar da aparente resistência.

» Os bloqueadores de raiz nervosa e os estimuladores da medula espinhal podem ser úteis em casos selecionados de dor crônica intratável.

mais

fisioterapia e terapia ocupacional

» Os princípios da terapia incluem: 1) restaurar a amplitude de movimento normal para o paciente, mesmo se for hipermóvel, 2) restaurar os padrões de movimento eficientes e efetivos em toda a amplitude de movimentos, inclusive a hipermóvel (envolve corrigir e prevenir a disfunção de movimento e a recuperação da estabilidade articular), 3) educar, tranquilizar, aconselhar e solucionar os problemas com o paciente, 4) melhoria na forma física geral para evitar descondição (geralmente obtida pela tonificação muscular, com o objetivo de estabilizar as articulações frouxas, e evitando exercícios fortalecedores de alta resistência).

» Cada paciente requer uma avaliação detalhada e um programa individualizado. As técnicas podem incluir o biofeedback neural e as terapias frequentemente envolvem os princípios de Pilates, a técnica de Alexander e o tai chi.[37] A liberação miofascial (uma forma de terapia de tecidos moles) pode ser realizada para reduzir o espasmo muscular.

adjunto

terapia cognitivo-comportamental (TCC) ± antidepressivo e/ou ansiolítico

» A dor crônica e incessante com descondição físico profundo pode precisar de um programa multidisciplinar de

Em curso

controle da dor que envolva a terapia cognitivo-comportamental (TCC).

» Além disso, juntamente com a dor crônica pode haver depressão reativa, ansiedade e/ou estados fóbicos que necessitam de antidepressivos de curto prazo e/ou terapia ansiolítica para facilitar ou dar suporte a outras intervenções.

» Demonstrou-se que a combinação entre fisioterapia e terapia cognitiva é eficaz na redução da dor em indivíduos com hiper mobilidade articular.[36]

adjunto

talas e/ou ortóticos

» Embora a fisioterapia e a terapia ocupacional aumentem a resistência e a força com o objetivo de evitar suportes e talas (a melhor talha é a própria musculatura do paciente), os suportes podem ser inevitáveis para estabilizar as articulações que não respondem ou dar suporte a uma região para que as articulações acima e abaixo possam se fortalecer sem estresse indevido (por exemplo, enfaixar o joelho para focar no realinhamento do quadril e do tornozelo). Além disso, os ortóticos são valiosos para realinhar o pé e reduzir a dor.

■ com luxação da articulação

mais

redução e imobilização da articulação

» Frequentemente envolve a redução fechada o mais rápido possível, para diminuir o potencial de complicações, incluindo as lesões de tecido mole, as lesões de superfície articular e o comprometimento neurovascular. A redução geralmente requer sedação e analgesia.

» Um período de imobilização deve ser seguido por exercícios de movimento ativo e exercícios de fortalecimento isométricos.

■ com disfunção autonômica e/ou fraqueza das estruturas de suporte

adjunto

encaminhamento a especialista

» Os pacientes com disfunção autonômica e fraqueza das estruturas de suporte (por exemplo, prolapso uterino ou retal; miopia; hérnia da parede abdominal, inguinal ou paraumbilical; prolapso de valva mitral) deverão ser encaminhados a um especialista nas áreas de cardiologia, neurologia autonômica, gastroenterologia, oftalmologia, ginecologia e/ou cirurgia se houver preocupações específicas.

» Entre as medidas não farmacológicas estão o aumento da ingestão de sal na dieta, o uso de meias de compressão, terapia de exercícios graduais e evitar refeições 1 hora antes de fazer exercício.

Em curso

adjunto medicamento gastrointestinal e/ou mudança alimentar

Opções primárias

constipação

» **docusato de sódio**: 100 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

-ou-

» **glicerol retal**: 1 supositório inserido no reto uma ou duas vezes ao dia quando necessário

OU

trânsito lento

» **eritromicina base**: 125-250 mg por via oral três a quatro vezes ao dia

-ou-

» **domperidona**: 10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 7 dias, máximo de 30 mg/dia

» Os distúrbios gastrointestinais são tratados da mesma forma que em pacientes sem síndrome de Ehlers-Danlos. Por exemplo, antiácidos para gastrite ou agentes que promovem a motilidade para gastroparesia; fibras; evitar determinados produtos alimentícios, além de relaxantes de músculos lisos para a síndrome do intestino irritável. Essas condições podem ser geralmente tratadas por um médico da unidade básica de saúde.

» Para constipação, o docusato de sódio ou os supositórios de glicerina são uma opção.

» Para trânsito lento, os agentes procinéticos (como a eritromicina e a domperidona) aumentam a motilidade gastrointestinal, especialmente nos pacientes com refluxo/disfagia. Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Como consequência, as agências recomendam que a domperidona seja usada apenas no tratamento de sintomas de náuseas e vômitos e não mais para o tratamento de afecções como pirose, distensão abdominal ou desconforto estomacal. Os riscos e benefícios devem ser levados em consideração antes do uso desse medicamento para essa indicação off-label.

Em curso

Ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.[38]

» Um probiótico (como o VSL3) pode ser considerado em casos de trânsito lento.

» A uma dieta com baixo teor de FODMAP pode ser considerada para os que sofrem de distensão abdominal. Essa dieta refere-se a um baixo teor de oligo, di e monossacarídeos fermentados e polióis (que, em inglês, formam a sigla FODMAP). Estes são carboidratos de cadeia curta osmoticamente ativos que provocam diarreia após a ingestão ao atrair a água dos vasos intestinais para o lúmen intestinal. A fermentação pelas bactérias intestinais resulta, então, em grande volume de gases (hidrogênio ou dióxido de carbono) levando à distensão abdominal.

Recomendações

Monitoramento

As recomendações para monitoramento são baseadas em parecer de especialistas. Cada paciente é avaliado individualmente. O controle da dor deve ser analisado regularmente para determinar a eficácia e a tolerabilidade da medicação. Os pacientes que não respondem adequadamente podem necessitar de terapia cognitivo-comportamental (TCC). O acompanhamento após qualquer programa de reabilitação física e/ou TCC deve ser realizado aos 6 e 12 meses após a terapia. Uma avaliação mais precoce não permite tempo suficiente para confirmar o efeito positivo.

A revisão aos 6 a 12 semanas após uma lesão aguda é aconselhada para garantir que ela esteja estável e sem risco de se tornar um problema crônico.

A introdução de terapias para o manejo da disfunção autonômica deve ser também avaliada regularmente, até que o médico esteja confiante de que a terapia está sendo bem tolerada e eficaz. Depois, recomenda uma revisão de 6 meses. Aconselha-se o ecocardiograma periódico para avaliar a presença de prolapso da valva mitral e medir a raiz da aorta, especialmente em crianças e adolescentes, mas a frequência ideal dessa investigação ainda não foi determinada.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a evitar esportes de contato, devido ao risco de lesão nos tecidos moles e no osso. Além disso, o condicionamento físico deve ser encorajado, pois pode minimizar o risco de lesão. Determinados trabalhos são fisicamente exigentes e devem ser evitados, como enfermagem, dança profissional e trabalho manual pesado.

Há informações disponíveis também para o paciente. [\[Ehlers-Danlos Support Group \(UK\)\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
redução da qualidade de vida	longo prazo	média
As manifestações musculoesqueléticas da síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermobilidade demonstraram ter um efeito evidente na atividade física e na qualidade de vida do paciente. [20]		
artrite degenerativa	longo prazo	baixa
Poderá ocorrer, especialmente se não forem adotadas ações para reduzir a instabilidade articular.		
complicações relacionadas à cirurgia	variável	alta
A sutura de feridas pode ser problemática devido a friabilidade do tecido. O risco de sangramento deve sempre ser considerado antes de realizar um procedimento cirúrgico nesses pacientes, especialmente naqueles com síndrome de Ehlers-Danlos vascular). Além disso, os procedimentos cirúrgicos podem ser ainda mais complicados pela ausência ou diminuição da resposta aos agentes anestésicos locais. [15] [43]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações da gestação	variável	média
Diferente da síndrome de Ehlers-Danlos vascular, a síndrome de Ehlers-Danlos do tipo hipermobilidade não está associada a cardiopatia nem a riscos importantes (por exemplo, ruptura de intestino) durante a gestação e o trabalho de parto.[44] Entretanto, pode ocorrer o seguinte:[45] 1) dores articulares e na coluna podem aumentar durante a evolução da gestação, 2) as membranas podem se romper prematuramente, com consequente trabalho de parto e parto prematuros; o trabalho de parto pode ser rápido, 3) a resistência aparente aos efeitos dos anestésicos locais pode provocar problemas durante a anestesia epidural ou infiltração para o reparo de um corte na episiotomia, 4) a cicatrização do corte da episiotomia pode ser insuficiente e/ou prolongada, podendo ser necessária a modificação da técnica cirúrgica, 5) a lactação e os cuidados do neonato podem ser mais cansativos do que para mães sem síndrome de Ehlers-Danlos, 6) problemas no assoalho pélvico (por exemplo, prolapso uterino) podem ocorrer posteriormente na vida, de modo que a prática de exercícios para o assoalho pélvico no pós-parto é especialmente importante.		
ruptura de vasos sanguíneos ou órgãos	variável	baixa
Artérias de grande ou médio calibre, intestino, útero e/ou tendões podem romper ou rasgar espontaneamente, principalmente na síndrome de Ehlers-Danlos vascular. Pode ocorrer morte súbita. Portanto, é aconselhável evitar cirurgia e radiologia invasiva o máximo possível nesses pacientes .		

Prognóstico

Muitos pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos têm uma vida saudável e sem intercorrências. Somente a síndrome de Ehlers-Danlos vascular (SEDv) está associada a redução da expectativa de vida.[41]

Pode ser muito difícil tratar pacientes com síndrome da dor crônica e/ou com lesões recorrentes gravemente incômodas e luxação da articulação. Alguns pacientes se sobressaíram na recuperação das funções diárias normais com boa qualidade de vida, enquanto outros permaneceram gravemente incapacitados com necessidade contínua de ajustes médicos e psicossociais.[20] De modo geral, considera-se que a incapacidade nesses pacientes é clinicamente significativa, mas a gravidade da incapacidade varia entre os indivíduos e pode ser específica do sintoma. Não se sabe atualmente quais são os fatores responsáveis pela gravidade da incapacidade, e é difícil determinar quais indivíduos apresentam risco de desenvolver complicações crônicas.[36]

Os pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos vascular apresentam uma sobrevida média de 51 anos, com os pacientes sucumbindo devido à ruptura arterial ou visceral.[42] A cirurgia e a radiologia invasiva devem ser evitadas devido ao risco de complicações com risco de vida.[41] A gestação nessas pacientes é arriscada, mas o sucesso está bem documentado.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes

Publicado por: Ehlers-Danlos Society

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy

Publicado por: European Society of Cardiology

Última publicação em:
2011

Recursos online

1. [Ehlers-Danlos Support Group \(UK\)](#) (*external link*)
2. [Ehlers-Danlos Society](#) (*external link*)

Artigos principais

- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. Clin Genet. 2012 Jul;82(1):1-11. [Resumo](#)
- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):8-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Hakim A, Grahame R. Joint hypermobility. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003 Dec;17(6):989-1004. [Resumo](#)
- Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. Clin Dermatol. 2006 Nov-Dec;24(6):521-33. [Resumo](#)
- Castori M. Ehlers-danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. ISRN Dermatol. 2012;2012:751768. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Smith TO, Jerman E, Easton V, et al. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2013 Nov;33(11):2709-16. [Resumo](#)

Referências

1. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. Clin Genet. 2012 Jul;82(1):1-11. [Resumo](#)
2. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, et al. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). Am J Med Genet A. 2009 Nov;149A(11):2368-70. [Resumo](#)
3. Castori M, Tinkle B, Levy H, et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):148-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):8-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (US) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet. 1998 Apr 28;77(1):31-7. [Resumo](#)
6. Mayer K, Kennerknecht I, Steinmann B. Clinical utility gene card for: Ehlers-Danlos syndrome types I-VII and variants - update 2012. Eur J Hum Genet. 2013 Jan;21(1). [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Hakim A, Grahame R. Joint hypermobility. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003 Dec;17(6):989-1004. [Resumo](#)

8. 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 Feb;54(2):515-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Klemp P, Williams SM, Stansfield SA. Articular mobility in Maori and European New Zealanders. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 May;41(5):554-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. 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 Mar;9(1):1-10. [Resumo](#)
11. Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol*. 2006 Nov-Dec;24(6):521-33. [Resumo](#)
12. Castori M. Ehlers-danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol*. 2012;2012:751768. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, et al. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2640-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome - a commonly misunderstood group of conditions. *Clin Med*. 2014 Aug;14(4):432-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Hakim AJ, Grahame R, Norris P, et al. Local anaesthetic failure in joint hypermobility syndrome. *J R Soc Med*. 2005 Feb;98(2):84-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis*. 1973 Sep;32(5):413-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Hakim AJ, Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *Int J Clin Pract*. 2003 Apr;57(3):163-6. [Resumo](#)
18. Smith TO, Jerman E, Easton V, et al. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013 Nov;33(11):2709-16. [Resumo](#)
19. Clayton HA, Cressman EK, Henriques DY. Proprioceptive sensitivity in Ehlers-Danlos syndrome patients. *Exp Brain Res*. 2013 Oct;230(3):311-21. [Resumo](#)
20. Rombaut L, Malfait F, Cools A, et al. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Disabil Rehabil*. 2010;32(16):1339-45. [Resumo](#)
21. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010 Jul;47(7):476-85. [Resumo](#)
22. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Mar;175(1):27-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)

23. Hakim A, O'Callaghan C, De Wandele I, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in Ehlers-Danlos syndrome-hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):168-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, et al. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr.* 1999 Oct;135(4):494-9. [Resumo](#)
25. Mathias CJ, Low DA, Iodice V, et al. Postural tachycardia syndrome - current experience and concepts. *Nat Rev Neurol.* 2011 Dec 6;8(1):22-34. [Resumo](#)
26. Zarate-Lopez N, Farmer AD, Grahame R, et al. Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? *Neurogastroenterol Motil.* 2010 Mar;22(3):252-e78. [Resumo](#)
27. Mohammed SD, Lunniss PJ, Zarate N, et al. Joint hypermobility and rectal evacuatory dysfunction: an etiological link in abnormal connective tissue? *Neurogastroenterol Motil.* 2010 Oct;22(10):1085-e283. [Resumo](#)
28. Hugon-Rodin J, Lebègue G, Becourt S, et al. Gynecologic symptoms and the influence on reproductive life in 386 women with hypermobility type ehlers-danlos syndrome: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Sep 13;11(1):124. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Beighton P, Grahame R, Bird HA. *Hypermobility of joints*, 3rd ed. London, UK: Springer-Verlag; 1999.
30. Wenstrup RJ, Meyer RA, Lyle JS, et al. Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med.* 2002 May-Jun;4(3):112-7. [Resumo](#)
31. Sacheti A, Szemere J, Bernstein B, et al. Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Pain Symptom Manage.* 1997 Aug;14(2):88-93. [Resumo](#)
32. Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child.* 2015 Jan;100(1):57-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160-72. [Resumo](#)
34. Aalberts JJ, van den Berg MP, Bergman JE, et al. The many faces of aggressive aortic pathology: Loeys-Dietz syndrome. *Neth Heart J.* 2008 Sep;16(9):299-304. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, et al. Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):212-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Scheper MC, Juul-Kristensen B, Rombaut L, et al. Disability in adolescents and adults diagnosed with hypermobility-related disorders: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 Dec;97(12):2174-87. [Resumo](#)
37. Keer R, Grahame R. *Hypermobility syndrome: recognition and management for physiotherapists*, 1st ed. Edinburgh, UK: Butterworth Heinemann; 2003.

38. European Medicines Agency. CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. April 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
39. Dong W, Goost H, Lin XB, et al. Injection therapies for lateral epicondylalgia: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. Br J Sports Med. 2016 Aug;50(15):900-8. [Resumo](#)
40. Sartorio F, Garzonio F, Vercelli S, et al. Conservative treatment of tendinopathies of upper limbs in occupational health: a literature review [in Italian]. Med Lav. 2016 Mar 24;107(2):112-28. [Resumo](#)
41. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. N Engl J Med. 2000;342:673-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Byers PH, Belmont J, Black J, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):40-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Burcharth J, Rosenberg J. Gastrointestinal surgery and related complications in patients with Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. Dig Surg. 2012;29(4):349-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Lind J, Wallenburg HC. Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002 Apr;81(4):293-300. [Resumo](#)
45. Grahame R, Keer R. Pregnancy and the pelvis. In: Hakim A, Keer R, Grahame R (eds.). Hypermobility, fibromyalgia & chronic pain, 1st ed. Oxford, UK: Elsevier; 2010.

Imagens

	EDS subtype	Inheritance pattern (AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive)	Associated genes
1	Classical (cEDS)	AD	COL5A1, COL5A2 (rarely COL1A1)
2	Classical-like (clEDS)	AR	TNXB
3	Cardiac-valvular (cvEDS)	AR	COL1A2
4	Vascular (vEDS)	AD	COL3A1 (rarely COL1A1)
5	Hypermobile (hEDS)	AD	Unknown
6	Arthrochalasia (aEDS)	AD	COL1A1, COL1A2
7	Dermatosparaxis (dEDS)	AR	ADAMTS2
8	Kyphoscoliotic (kEDS)	AR	PLOD1, FKBP14
9	Brittle cornea syndrome (BCS)	AR	ZNF469, PRDM5
10	Spondylodysplastic (spEDS)	AR	B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13
11	Musculocontractural (mcEDS)	AR	CHST14, DSE
12	Myopathic (mEDS)	AD/AR	COL12A1
13	Periodontal (pEDS)	AD	C1R, C1S

Figura 1: Classificação internacional de 2017 das síndromes de Ehlers-Danlos

Adaptado com permissão de Malfait F, et al. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):8-26



Figura 2: Hiper mobilidade articular demonstrada pela hiperextensão da quinta articulação metacarpofalângica

Do acervo do Dr. Rodney Grahame; usado com permissão



Figura 3: Hiper mobilidade articular demonstrada pela oposição do polegar na região volar do antebraço

Do acervo do Dr. Rodney Grahame; usado com permissão



Figura 4: Hiper mobilidade articular demonstrada pela hiperextensão do cotovelo em $>90^\circ$

Do acervo do Dr. Rodney Grahame; usado com permissão



Figura 5: Hiper mobilidade articular demonstrada pela hiperextensão do joelho

Do acervo do Dr. Rodney Grahame; usado com permissão



Figura 6: Hiper mobilidade articular demonstrada ao encostar as mãos espalmadas no chão com os joelhos completamente estendidos

Do acervo do Dr. Rodney Grahame; usado com permissão



Figura 7: Aumento da elasticidade da pele, demonstrada; achado comum na síndrome de Ehlers-Danlos

Do acervo do Dr. Rodney Grahame; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Apr 13, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Shweta Dhar, MD, MS, FACMG

Director, Adult Genetics

Department of Molecular & Human Genetics, Baylor College of Medicine, Chief, Section of Genetic Medicine, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: SD declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Shweta Dhar would like to gratefully acknowledge Dr Rodney Grahame and Dr Alan Hakim, the previous contributors to this monograph. RG and AH are authors of several references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Howard P. Levy, MD, PhD

Assistant Professor

Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: HPL is an author of a number of references cited in this monograph.

Bert Callewaert, MD

Research Assistant

Fund for Scientific Research, Flanders Centre for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

DIVULGAÇÕES: BC declares that he has no competing interests.

Howard Bird, MA, MD, FRCP

Professor of Pharmacological Rheumatology

University of Leeds, Chapel Allerton Hospital, Leeds, UK

DIVULGAÇÕES: HB declares that he has no competing interests.