

Desafios da síndrome de Ehlers-Danlos

Challenges of Ehlers-Danlos syndrome

Maria Eduarda da Silva Reis Fontenele¹; Beatriz Marques Rios²; Cibelly Maria dos Santos da Silva³; Igor Adriano da Silva Oliveira⁴; José Garcia Ramos Fernandes Filho⁵; Raimunda Eduarda Magalhães Brito⁶; Vanessa Cristina Galeno Araújo de Oliveira⁷; Yasmim Vitória de Oliveira Sousa⁸; Luciana Maria Silva Ferreira⁹; Heloisa Marques¹⁰

Resumo

A síndrome de Ehlers-Danlos (SDE) compreende um grupo heterogêneo de doenças hereditárias caracterizadas pela fragilidade do tecido conjuntivo, sendo suas manifestações clínicas envolvendo principalmente pele, articulações, vasos sanguíneos e órgãos internos. O processo de diagnóstico da SDE hiperativa pode ser considerado um desafio devido aos critérios diagnósticos atuais e à complexa condição dos pacientes. Paciente, K.C.F., 4 anos e 7 meses de idade, sexo feminino compareceu e foi admitida no Serviço de Fisioterapia com a mãe da criança relatando atraso no desenvolvimento global e exame clínico observado com a presença de qualidade motora insatisfatória. Obtivemos como Hipóteses Diagnósticas: Pé torto congênito; Artrogripose; Mielodisplasia; Moléstias neuromusculares; Quadril Séptico; Fratura de Quadril; Osteomielite do fêmur; e Deficiência focal femoral proximal. Ficou então estabelecida a Programação

¹ Graduanda em Fisioterapia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

E-mail: mariaeduardasilvaphb@gmail.com. Orcid: 0009-0007-4703-7766. Lattes: [7011166000861043](https://lattes.cnpq.br/7011166000861043)

² Licenciatura em Pedagogia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

E-mail: beatrizmarquesrios@gmail.com. Orcid: 0009-0005-7873-2273. Lattes: 1947684760054528

³ Graduanda em Fisioterapia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

E-mail: mcibelly02@gmail.com. Orcid: 0009-0000-8439-6492. Lattes: 1722356048700917

⁴ Graduando em Fisioterapia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

E-mail: igoradr2108@gmail.com. Orcid: 0009-0004-1849-6371. Lattes: 6507888489189726

⁵ Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

E-mail: rianlbbh15@gmail.com. Orcid: 0009-0001-2597-7112. Lattes: 2508946431420509

⁶ Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba. E-mail:

eduardamagalhaes0708@gmail.com. Orcid: 0009-0000-0102-9786. Lattes: [8309085810843959](https://lattes.cnpq.br/8309085810843959)

⁷ Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

E-mail: vanessacristinagalafisio@gmail.com. Orcid: 0009-0006-8454-9413. Lattes: [9944524534513075](https://lattes.cnpq.br/9944524534513075)

⁸ Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

E-mail: yasmim.sousa1709@gmail.com. Orcid: 0009-0001-4218-6267. Lattes: 3574091016934749

⁹ Fisioterapeuta Especialista, Universidade Federal do Delta do Parnaíba.

E-mail: lucianamsferreirafisio@gmail.com. Orcid: 0009-0008-9830-2432. Lattes: 9811868466385076

¹⁰ Doutora em Educação e Imunologia, Universidade Federal Delta do Parnaíba.

E-mail: hmarques@ufdpar.edu.br, Orcid: 0000-0002-1340-0463. Lattes: 5983938584153951

Fisioterapêutica com os seguintes Objetivos: Explicar sobre a síndrome; mobilizar articulações; alongar musculaturas posteriores; estimular a cognição; estimular equilíbrio e coordenação; e orientar a mãe quanto aos benefícios da escolarização regular. Do ponto de vista clínico, a dor articular recorrente é a apresentação mais comum da SED tipo hiper mobilidade, refletida pela aplicação dos critérios diagnósticos de Brighton. Para tanto, a cooperação interdisciplinar deve ser estimulada e questões relativas à heterogeneidade clínica, classificação da doença, diagnóstico e tratamento adequado da dor devem ser abordadas.

Palavras-chave: Síndrome de Ehlers- Danlos. Hiper mobilidade. Diagnóstico.

Abstract

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) comprises a heterogeneous group of hereditary disorders characterized by connective tissue fragility, with clinical manifestations mainly involving the skin, joints, blood vessels, and internal organs. The diagnostic process of hypermobile EDS can be considered challenging due to current diagnostic criteria and the complex condition of patients. Patient K.C.F., a 4-year- and 7-month-old female, attended and was admitted to the Physical Therapy Service, with the child's mother reporting global developmental delay; clinical examination revealed the presence of unsatisfactory motor quality. The following diagnostic hypotheses were obtained: congenital clubfoot; arthrogyposis; myelodysplasia; neuromuscular disorders; septic hip; hip fracture; femoral osteomyelitis; and proximal femoral focal deficiency. A physiotherapeutic program was then established with the following objectives: to explain the syndrome; mobilize joints; stretch posterior musculature; stimulate cognition; promote balance and coordination; and guide the mother regarding the benefits of regular schooling. From a clinical standpoint, recurrent joint pain is the most common presentation of hypermobility-type EDS, as reflected by the application of the Brighton diagnostic criteria. Therefore, interdisciplinary cooperation should be encouraged, and issues related to clinical heterogeneity, disease classification, diagnosis, and appropriate pain management should be addressed.

Keywords: Ehlers-Danlos Syndrome. Hypermobility. Diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição e Caracterização da Síndrome de Ehlers-Danlos

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SDE) compreende um grupo heterogêneo de doenças hereditárias caracterizadas pela fragilidade do tecido conjuntivo, afetando principalmente pele, articulações, vasos sanguíneos e órgãos internos (LEGANGER et al., 2016). Trata-se de uma das causas mais antigas conhecidas de hematomas e sangramentos.

1.2 Contexto Histórico

A condição foi descrita pela primeira vez por Hipócrates por volta de 400 a.C. Em 1901, Edvard Ehlers reconheceu a condição como uma entidade clínica distinta. Posteriormente, em 1908, Henri-Alexandre Danlos destacou a extensibilidade e a fragilidade da pele como características principais da síndrome. A partir da década de 1960, sua base genética começou a ser identificada (PARAPIA & JACKSON, 2008).

1.3 Classificação e Aspectos Genéticos

Na classificação internacional de 2017, foram identificados 13 subtipos de Síndromes de Ehlers-Danlos. Desses, 12 apresentam mutações genéticas reconhecidas. Entretanto, a SDE hiper móvel (hEDS) ainda não possui gene identificável associado. O diagnóstico da hEDS é, portanto, baseado em critérios clínicos específicos, que buscam diferenciá-la de outras condições de hiper mobilidade articular (RILEY, 2020).

1.4 Desafios Diagnósticos

O diagnóstico da hEDS representa um desafio devido:

- Complexidade da condição clínica
- Falta de padronização de características como dor e frouxidão tecidual
- Ausência de consenso sobre critérios complementares
- Dificuldade na diferenciação entre hiper mobilidade benigna e hEDS

Mesmo médicos experientes enfrentam dificuldades na identificação adequada dos pacientes (BEM-HAJA et al., 2016).

1.5 Papel da Fisioterapia no Manejo

Dentro da equipe multidisciplinar, a fisioterapia ocupa papel central no manejo dos distúrbios relacionados à hipermobilidade.

No entanto, muitos fisioterapeutas não estão familiarizados com:

- Critérios diagnósticos
- Prevalência
- Apresentação clínica
- Estratégias de manejo adequadas

A base de evidências disponível para avaliação e tratamento ainda é limitada (ENGELBERT et al., 2017).

1.6 Fisiopatologia da Dor e Sobrecarga Biomecânica

Na JHS/hEDS, a dor é frequentemente presente. A hipótese primária para o desenvolvimento das queixas musculoesqueléticas é a sobrecarga biomecânica localizada durante atividades, com risco aumentado de microtraumas repetitivos (ENGELBERT et al., 2017).

A hipermobilidade excessiva pode causar:

- Instabilidade articular
- Entorses recorrentes
- Osteoartrite
- Dificuldade no controle motor
- Alteração da propriocepção
- Lesões de tecidos moles (NEVES et al., 2013)

1.7 Alterações no Padrão de Marcha

Crianças com SHJ/hEDS podem apresentar:

- Articulações hipermóveis
- Propriocepção reduzida
- Fraqueza muscular
- Redução da resistência

Esses fatores impactam significativamente o padrão de marcha. A correção exige identificação e intervenção específica sobre cada fator contribuinte (MURRAY, 2006).

A identificação precoce pode reduzir a prevalência futura de condições como:

- Dor lombar
- Síndromes dolorosas crônicas
- Osteoartrite degenerativa

1.8 Incapacidade, Impacto Funcional e Qualidade de Vida

O objetivo principal da reabilitação é reduzir a incapacidade e melhorar a qualidade de vida. Entretanto, as evidências sobre eficácia do tratamento ainda são limitadas. Uma meta-análise demonstrou que dor, fadiga e sofrimento psicológico impactam significativamente a incapacidade funcional (SCHEPER et al., 2016).

1.9 Abordagem Terapêutica

Pacientes com JHS/hEDS frequentemente apresentam sintomas complexos, tornando o manejo desafiador. A terapia ocupacional pode ser eficaz quando conduzida por profissionais com conhecimento específico em hipermobilidade.

Os principais objetivos terapêuticos incluem (BRAVO, 2010):

- Restabelecer a amplitude de movimento funcional
- Corrigir disfunções do movimento
- Melhorar estabilidade articular
- Melhorar condicionamento físico geral

1.10 Fundamentação na CIF e Justificativa do Estudo

Com base na Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF), a literatura apresenta orientações para avaliação e tratamento, embora a qualidade das evidências ainda seja limitada (ENGELBERT et al., 2017). Diante disso, o presente estudo tem como objetivo relatar um caso clínico de Síndrome de Ehlers-Danlos e descrever a aplicação da fisioterapia no tratamento.

2 RELATO DE CASO

2.1 Identificação da Paciente e Queixa Principal

Paciente K.C.F., 4 anos e 7 meses de idade, sexo feminino, compareceu ao Serviço de Fisioterapia acompanhada da mãe, que relatou atraso no desenvolvimento global. Ao exame clínico inicial, observou-se qualidade motora insatisfatória. A responsável referiu ter percebido atraso no desenvolvimento quando a criança, aos 1 ano e 7 meses, ainda não sentava sozinha, não engatinhava, não caminhava e apresentava dificuldade para abrir as mãos. Os exames pré-natais encontravam-se dentro dos padrões de normalidade.

2.2 História da Moléstia Atual e Antecedentes

No primeiro atendimento fisioterapêutico, ao ser questionada sobre a queixa principal, a mãe apontou pouca mobilidade ativa da filha. Como história da moléstia atual, relatou rigidez em membros superiores e inferiores, além de manutenção frequente das mãos fechadas. Na história médica pregressa, destacam-se complicações pré-parto que resultaram em prematuridade extrema (6 meses e 7 dias).

2.3 Avaliação por Inspeção e Palpação

Na inspeção, observaram-se pés em equino, associados à hiperatividade de tríceps sural, presença de sialorréia, ausência de sustentação cervical e de tronco. À palpação manual, constatou-se hiperatividade bilateral de tríceps sural e amplitude de movimento passiva (ADM) de membros superiores e inferiores comprometida por rigidez articular.

2.4 Análise Postural

Durante a análise postural, realizada com a paciente em posição sentada com apoio, na vista frontal identificaram-se tornozelos em plantiflexão constante (pés em equino), mãos e cotovelos em padrão flexor, oscilações do tronco indicativas de déficit de sustentação e membros inferiores inicialmente em padrão flexor, caracterizando hipertonia.

2.5 Avaliação do Tônus Muscular

Para avaliação do tônus muscular utilizou-se a Escala de Ashworth (BOHANNON; SMITH, 1987), que classifica a espasticidade de 0 a 4: 0 = tônus normal; 1 = aumento do tônus no início ou final do arco de movimento; +1 = aumento do tônus em menos da metade do arco; 2 = aumento em mais da metade do arco; 3 = partes em flexão ou extensão movidas com dificuldade; 4 = partes rígidas em flexão ou extensão.

2.6 Testes Neurológicos e Reflexos

Os testes especiais demonstraram: Sinal de Babinski com resposta flexora normal; reflexo patelar preservado bilateralmente; reflexo aquileu comprometido bilateralmente; reflexo bicipital comprometido bilateralmente; reflexo de Landau presente; reações de proteção ausentes em todas as direções; e reações de equilíbrio ausentes em todas as direções.

2.7 Histórico Gestacional e Condições do Parto

Segundo relato materno, o pré-natal foi acompanhado regularmente (nove consultas), tendo ocorrido ameaça de aborto durante a gestação, com uso de medicação não abortiva (nome não informado). A mãe percebeu os movimentos fetais apenas após o sexto mês de gestação. O parto foi antecipado devido ao não controle da pressão arterial materna, evoluindo para pré-eclâmpsia. A criança nasceu com aproximadamente 32 semanas, em maternidade de referência regional, por parto cesáreo, com peso de 2.500 g e estatura de 48 cm, apresentando coloração rósea, choro forte e sucção normal. A mãe não apresentou cartão de vacina nem soube informar o índice de Apgar. Não houve complicações no parto e a criança não faz uso atual de medicação.

2.8 Histórico Pós-Natal e Desenvolvimento Atual

A amamentação ocorreu até os seis meses, quando a criança apresentou episódio de pneumonia. A mãe relatou ingestão de bebida alcoólica durante a gestação, negando uso de drogas ilícitas. Não há histórico de abortos anteriores nem antecedentes pessoais ou familiares patológicos relevantes. A criança demonstra interesse por doces, salgados, brinquedos, música, carinho e

brincadeiras. Atualmente, apresenta quedas frequentes devido ao apoio podal ineficiente, especialmente ao correr.

2.9 Exame Físico Geral

No exame físico geral, a criança encontrava-se aparentemente estável, com cognição preservada, acuidade visual e auditiva normais, acianótica, com tosse produtiva eficaz e pupilas isocóricas e reativas. À ausculta respiratória, murmúrio vesicular presente com roncosp difusos bilateralmente. Pele hidratada, normocorada, com textura e elasticidade preservadas e sem manchas significativas. Observou-se retração muscular em isquiotibiais, gastrocnêmios e sóleo, associada à hipertonia. O alinhamento das dobras da perna era simétrico, com discreto varismo visual do calcâneo. Os reflexos patelar, aquileu e cutâneo plantar estavam presentes, sendo o aquileu discreto; os demais reflexos avaliados apresentaram-se dentro da normalidade.

2.10 Hipóteses Diagnósticas e Diagnóstico Diferencial

Foram levantadas como hipóteses diagnósticas iniciais: pé torto congênito, artrogripose, mielodisplasia, moléstias neuromusculares, quadril séptico, fratura de quadril, osteomielite do fêmur e deficiência focal femoral proximal. Após criterioso diagnóstico diferencial, consideraram-se como possibilidades: outros tipos de pé torto congênito, artrogripose, mielodisplasia, moléstias neuromusculares, quadril séptico e a possibilidade de fratura de quadril associada à osteomielite do fêmur.

3 PROGRAMAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA

Ficou então estabelecida a Programação Fisioterapêutica com os seguintes Objetivos: Explicar sobre a síndrome; mobilizar articulações; alongar musculaturas posteriores; estimular a cognição; estimular equilíbrio e coordenação; e orientar a mãe. Durante toda a Programação Fisioterapêutica nossos Procedimentos foram:

- Explicação da patologia a mãe;
- Alongamentos passivos em membros inferiores com mobilizações suaves em tornozelos. Ênfase em cadeia posterior;
- Treino de propriocepção caminhando em colchonete;

- Utilização de brinquedos lúdicos;
- Percepção do tornozelo na maca;
- Orientações sobre a importância da fisioterapia regularmente.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Frente à suspeita de SED, é essencial o exame físico completo, com avaliação de hipermobilidade articular e hiperextensibilidade da pele (ESPÓSITO, A. *et al.* 2016). O diagnóstico é favorecido pelo escore de mobilidade articular de Beighton (BEIGHTON, P. *et al.*1998). A dor é uma característica comum associada às várias formas de SED (CASTORI, 2013). Do ponto de vista clínico, a dor articular recorrente é a apresentação mais comum da SED tipo hipermobilidade, refletida pela aplicação dos critérios diagnósticos de Brighton (GRAHAME. *et al*, 2000) ou também conhecido como critérios de Villefranche. A SED tipo hipermobilidade pode ser diagnosticada na presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores, ou na presença de quatro critérios menores.

Tabela 1. Classificação da síndrome de Ehlers-Danlos e suas principais características clínicas e genéticas

TIPO		ALTERAÇÕES GENÉTICAS	CARACTERÍSTICAS SECUNDÁRIAS
CLÁSSICO (EDS I E II)	Tríade: hipermobilidade articular, hiper-extensibilidade e cicatrizes atróficas alargadas	Mutações no colágeno tipo V; genes: COL5A1 e COL5A2 Condição hereditária autossômica dominante, com gravidade que pode variar	Ausência de estrias; Hematomas, pseudotumores moluscoides nos cotovelos e joelhos. Microscopia eletrônica da

		dentro da mesma família.	pele: “flores de colágeno”.
HIPERMIBILIDADE (EDS III)	Hipermobilidade e, dentro da mesma família, os membros podem ser variavelmente afetados.	A herança parece ser autossômica dominante, mas a base genética permanece desconhecida.	Dor crônica grave nas articulações. Sintomas de disfunção autonômica. Síndrome de taquicardia postural ortostática.
VASCULAR (EDS IV)	Hematomas recorrentes em locais não propensos a traumas.	Condição autossômica dominante; mutação no gene COL3A1, que codifica o colágeno tipo III.	Pele fina, frágil e translúcida com vasos visíveis; hipermobilidade articular nas mãos. Nariz fino e comprimido, olhos proeminentes e orelhas sem lóbulo. Acrogeria: aparência envelhecida prematuramente para mãos e pés. Pneumotórax. Microscopia eletrônica: variabilidade de diâmetro do colágeno.

CIFOESCOLIOS E (EDS VI)	<p>Início precoce de cifoescoliose progressiva, hipotonia e atraso motor grave.</p>	<p>Condição autossômica recessiva com deficiência na enzima lisil hidroxilase 1. Mutação do gene PLOD1.</p>	<p>Hipermobilidade articular, hiperextensibilidade da pele, hematomas recorrentes, cicatrizes atróficas e fragilidade da esclerótica com pressão intraocular elevada. Ruptura vascular.</p>
ARTROCLASIA (PARTE DA EDS VII)	<p>Extremamente rara. Luxação congênita bilateral do quadril, hipermobilidade articular grave com deslocamentos recorrentes, hiperextensibilidade da pele, hematomas recorrentes, cicatrizes atróficas, cifoescoliose e osteopenia.</p>	<p>Condição autossômica dominante. Mutações em colágeno tipo I; genes COL1A1, COL1A2.</p>	

DERMATOSPAR AXIS (FOI INCLUÍDA NA EDS VII)	Extremamente rara. Flacidez, pele frágil, fechamento atrasado das fontanelas, esclera azulada, hérnia umbilical e baixa estatura.	Condição autossômica recessiva. Atividade deficiente da procolágeno-Npr oteinase, codificada pelo gene ADAMTS2.	Microscopia eletrônica de pele: características “fibrilas hieroglíficas”.
---	---	---	--

Fonte: (BEIGHTON, P. *et al.* 1998) (KARAA, A.; STOLER, J. M. 2013) (ESPÓSITO, A. *et al.* 2016)

Com base nesta classificação refinada, diz-se que uma em cada 5.000 pessoas é afetada pela síndrome de Ehlers-Danlos (PYERITZ, 2000). Os Critérios de Villefranche foram úteis para a classificação dos subtipos da SED por muitos anos. No entanto, vale a pena notar que, em alguns casos, foram substituídos por critérios genéticos mais específicos com base na identificação de mutações genéticas associadas a subtipos específicos de SED.

O papel das mães no processo de inclusão de crianças com necessidades educativas especiais é extremamente importante, seja no apoio familiar, seja desmontando mitos e criando um contexto positivo à experiência e à proximidade entre as crianças no ambiente escolar. Sendo assim, no caso do público-alvo da Educação Especial para crianças com SED numa perspectiva inclusiva, é fundamental reconhecer que não se trata apenas de organizar o atendimento educacional a partir da lógica clínica e saindo dos referenciais educacionais, mas olhando clinicamente para os sujeitos na procura neles o que lhes falta para completa adaptação e normalidade, trabalhando no que os distancia da normalidade para assim estabelecer um serviço educacional que favoreça sua aprendizagem.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante que os pacientes com SED sejam acompanhados regularmente por uma equipe médica que inclua: reumatologistas, geneticistas clínicos e outros

especialistas, conforme necessário. Esses profissionais podem oferecer um plano de tratamento personalizado para gerenciar os sintomas e complicações específicos de cada paciente. Lembrando que a abordagem terapêutica pode variar significativamente entre os diferentes subtipos da SED, portanto, é fundamental um diagnóstico preciso e um acompanhamento médico especializado. Além disso, a pesquisa médica continua a avançar no entendimento e tratamento da SED, e novas opções terapêuticas podem estar disponíveis no futuro.

REFERÊNCIAS

BEIGHTON, P. et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American journal of medical genetics*, v. 77, n. 1, p. 31–37, 1998.

BEIGHTON, P.; HORAN, F. Orthopaedic aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, v. 51, n. 3, p. 444–453, 1969.

BRAVO, J. F. Ehlers-Danlos syndrome, with special emphasis in the joint hypermobility syndrome. *Revista medica de Chile*, v. 137, n. 11, p. 1488–1497, 2009.

CASTORI M. Dor nas síndromes de Ehlers-Danlos: manifestações, estratégias terapêuticas e perspectivas futuras. *Exp Opin Medicamentos Órfãos*, v. 4, p. 1145–1158, 2016

CASTORI, M. *et al.* Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *American journal of medical genetics. Part A*, v. 161A, n. 12, p. 2989–3004, 2013.

ENGELBERT, R. H. H. et al. The evidence-based rationale for physical therapy treatment of children, adolescents, and adults diagnosed with joint hypermobility syndrome/hypermobility Ehlers Danlos syndrome. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, v. 175, n. 1, p. 158–167, 2017.

ESPÓSITO, A. A. C. et al. Síndrome de Ehlers-Danlos, variante clássica: apresentação de um caso e revisão da literatura. 2016 [s.l.: s.n.].

GRAHAME, R.; BIRD, H. A.; CHILD, A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *The journal of rheumatology*, v. 27, n. 7, p. 1777–1779, 2000.

KARAA, A.; STOLER, J. M. Ehlers Danlos syndrome: Na unusual presentation you need to know about. *Case reports in pediatrics*, v. 2013, p. 764659, 2013.

LEGANGER, J. et al. Ehlers-Danlos syndrome. *Ugeskrift for laeger*, v. 178, n. 17, 2016.

MURRAY, K. J. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, v. 20, n. 2, p. 329–351, 2006.

OFLUOGLU, D. *et al.* Hypermobility in women with fibromyalgia syndrome. *Clinical rheumatology*, v. 25, n. 3, p. 291–293, 2006.

PARAPIA, L. A.; JACKSON, C. Ehlers-Danlos syndrome—a historical review. *British journal of haematology*, v. 141, n. 1, p. 32–35, 2008.

PEPIN, M. *et al.* Clinical and genetic features of Ehlers-danlos syndrome type IV, the vascular type. *Obstetrical & gynecological survey*, v. 55, n. 8, p. 469–471, 2000.

PYERITZ, R. E. Ehlers-Danlos syndrome. *The New England journal of medicine*, v. 342, n. 10, p. 730–732, 2000.

RILEY, B. The many facets of hypermobile Ehlers-danlos syndrome. *The journal of the American Osteopathic Association*, v. 120, n. 1, p. 30–32, 2020.

SCHEPER, M. C. *et al.* Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge. *Journal of pain research*, v. 8, p. 591–601, 2015.