v7.n7.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

EHLERS-DANLOS CLÁSSICO E HIPERMÓVEL: UMA REVISÃO SOBRE SÍNTESE DO COLÁGENO, SINTOMATOLOGIA E TRATAMENTO DA SÍNDROME

CLASSICAL AND HYPERMOBILE EHLERS-DANLOS SYNDROME: A REVIEW OF COLLAGEN SYNTHESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND TREATMENT

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS CLÁSICO E HIPERMÓVIL: UNA REVISIÓN SOBRE LA SÍNTESIS DE COLÁGENO, LA SINTOMATOLOGÍA Y EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME

Gisele da Luz e Souza [1], Yorito Kisaki [2]

e778409
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i7.8409

PUBLICADO: 07/2026

RESUMO

Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um conjunto de alterações genéticas que afetam a síntese do colágeno acarretando agravos à saúde do portador e à sua vida diária, incluindo problemas epiteliais, intestinais, cardíacos e psiquiátricos. Condição multissistêmica, subdiagnosticada e de manejo predominantemente sintomático sem tratamento específico. Revisão sobre as opções de tratamento da SED clássica e hipermóvel, compreendendo a síndrome, sintomatologia, mecanismos genéticos e fisiopatológicos que se relacionam à instabilidade do colágeno, avaliando opções de tratamento com finalidade da melhora da qualidade de vida dos indivíduos portadores da SEDc e SEDh. Revisão bibliográfica onde foram analisados estudos em bases de dados indexadas, DeCS, Google Acadêmico, Orphanet, artigos disponíveis no site Ehlers-Danlos Society. Informações destas bases de dados foram extraídas dos artigos e sintetizadas. Selecionaram-se 31 estudos que identificaram os principais agravos da SED, papel da suplementação da vitamina C e proteínas na reparação tecidual. A qualidade metodológica dos estudos foi variável, pela falta de artigos específicos. Encontrou-se 1 artigo relacionando níveis de vitamina C e hipermobilidade. A suplementação parece promissora, mas a falta de uniformidade nos protocolos e a necessidade de mais estudos limitam conclusões. Evidenciou-se que sintomas maiores da SED estão relacionados à lesão tecidual, causada pela alteração estrutural do colágeno. O reforço muscular é essencial para estabilização articular e manejo não-farmacológico da dor, não dispensando analgésicos, se necessário. O cuidado multidisciplinar pareceu essencial. A suplementação específica tem potencial na abordagem terapêutica para melhora da saúde do tecido conjuntivo, com evidências sugerindo que essa combinação pode acelerar o reparo tecidual.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Ehlers Danlos. Ehlers Danlos Clássico. Ehlers Danlos Hipermóvel. Tratamento na Síndrome de Ehlers Danlos. Vitamina C. Colágeno. Lesão Muscular. COL5A1. COL5A2. COL1A1. Hipermobilidade.

ABSTRACT

Ehlers-Danlos syndrome is a group of genetic disorders that affect collagen synthesis, leading to health complications and difficulties in daily life for those affected, including epithelial, intestinal,

[1] Técnica em Enfermagem; Acadêmica do Bacharel em Enfermagem, Anhanguera, Porto Alegre-RS, Brasil.
[2] Formado em Medicina pela FFFCMPA; Pós-graduado em Cirurgia Ortopédica pela FFCMPA; Doutorado em Biomecânica da Escoliose pela Faculdade de Medicina da Universidade de Hokkaido; Instrutor do Grupo de Patologia da Coluna Vertebral do Hospital Santa Casa de Porto Alegre; Traumatologista do Hospital de Emergência (HPS).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

cardiac, psychiatric problems. Multisystemic condition that is underdiagnosed, managed primarily symptomatically, with no specific treatment available. This study reviews treatment options for cEDS and hEDS, addressing clinical manifestations and the genetic and pathophysiological mechanisms related to collagen instability, in order to evaluate therapeutic approaches aimed at improving cEDS and hEDS patients' quality of life. A literature review in which studies were analyzed from indexed databases, DeCS, Google Scholar, Orphanet, articles available on Ehlers-Danlos Society website. Information was extracted from the selected studies and synthesized. A total of 31 studies were included that identified the main complications of EDS and the role of vitamin C and protein supplementation in tissue repair. The methodological quality of the studies varied due to the lack of specific articles. One article was found that examined the relationship between vitamin C levels and hypermobility. Supplementation seems promising, but the absence of uniformity in protocols and need for further studies limit conclusions that can be drawn. There is evidence that more severe symptoms of EDS are related to tissue damage caused by structural changes in collagen. Muscle strengthening is essential for joint stabilization and non-pharmacological pain management, though analgesics should not be dismissed if necessary. Multidisciplinary care seems essential. Specific supplementation holds promise as a therapeutic approach to improving connective tissue health, with evidence suggesting that this combination may accelerate tissue repair.

***KEYWORDS**: Ehlers-Danlos Syndrome. Classical Ehlers-Danlos Syndrome. Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. Treatment of Ehlers-Danlos Syndrome. Vitamin C. Collagen. Muscle Injury. COL5A1. COL5A2. COL1A1. Hypermobility.*

RESUMEN

SED es un conjunto de alteraciones genéticas que afectan la síntesis del colágeno provocando problemas y dificultades en la vida cotidiana, incluyendo trastornos epiteliales, intestinales, cardíacos y psiquiátricos. Es una condición multisistémica, infradiagnosticada y cuyo manejo es predominantemente sintomático, sin un tratamiento específico. Revisión de las opciones de tratamiento para SEDc y SEDh, comprendiendo el síndrome, sintomatología, mecanismos genéticos y fisiopatológicos relacionados con inestabilidad del colágeno, evaluando opciones de tratamiento con objetivo de mejorar la calidad de vida de personas con SEDc y SEDh. Revisión bibliográfica que se analizaron estudios procedentes de bases de datos indexadas, DeCS, Google Académico, Orphanet, artículos disponibles en website Ehlers-Danlos Society. Las informaciones han sido extraídas y sintetizadas. Se seleccionaron 31 estudios que identificaron las principales complicaciones del SED, el papel de suplementos de vitamina C y proteínas en la reparación tisular. La calidad metodológica de los estudios fue variable, por falta de artículos específicos. Se encontró 01 artículo relacionando niveles de vitamina C y hipermovilidad. La suplementación parece prometedora, pero la falta de uniformidad en protocolos y necesidad de más estudios limitan conclusiones. Se demostró que síntomas más graves del SED están relacionados con la lesión tisular, causada por alteración estructural del colágeno. El fortalecimiento muscular es esencial y manejo no farmacológico del dolor, sin descartar el uso de analgésicos si necesario. Atención multidisciplinaria se consideró esencial. La suplementación específica tiene potencial en el enfoque terapéutico mejorando la salud del tejido conjuntivo, hay evidencia que sugiere que esta combinación puede acelerar la reparación tisular.

***PALABRAS CLAVE**: Síndrome de Ehlers-Danlos. Ehlers-Danlos clásico. Ehlers-Danlos hipermóvil. Tratamiento del síndrome de Ehlers-Danlos. Vitamina C. Colágeno. Lesión muscular. COL5A1. COL5A2. COL1A1. Hipermovilidad.*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um conjunto de alterações genéticas que afetam a síntese do colágeno, causando problemas no tecido conjuntivo e que tem 13 subtipos (1). Na Síndrome de Ehlers Danlos clássico (SEDc), as mutações nos genes COL5A1 e COL5A2, localizados no cromossomo 9, estão implicadas, afetando a produção de colágeno tipo V e tipo I, respectivamente. Em contrapartida, na Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (SEDh), até o momento desta revisão, não foram identificados genes associados (2).

A SED, classificada sob o CID 10 Q79.6 (3), é caracterizada por uma condição que afeta a síntese do colágeno, resultando em sintomas como hiperflexibilidade articular, pele hiperextensível, fragilidade muscular e vascular, além de complicações intestinais e urinárias (4).

A SEDc e a SEDh acarretam muitos agravos à saúde do portador, bem como à sua vida diária incluindo problemas epiteliais, intestinais, cardíacos e alterações de humor. Entretanto, não há tratamento específico, sendo esta uma abordagem geralmente sintomática (5).

O diagnóstico da Síndrome de Ehlers-Danlos é efetuado por meio da anamnese e da avaliação clínica, com a aplicação de um exame físico específico, utilizando a escala de Beighton e por exclusão, quando o indivíduo apresenta sinais de hipermobilidade articular, sem que estes sejam atribuídos a outras patologias. Na investigação, é necessário descartar outras condições que possam provocar sintomas semelhantes.

É uma condição de difícil diagnóstico, que frequentemente é confundida com outras doenças (6), devido à sua sintomatologia que é complexa e inespecífica. Constantemente recebe novas atualizações e ainda é amplamente subdiagnosticada, afetando diretamente a qualidade de vida do indivíduo (1).

Atualmente, a prevalência do SEDc é de 1 a 9 a cada 100.000 indivíduos (7) e ainda é considerada rara, mas alguns autores consideram-na subnotificada, podendo chegar a 1 pessoa em cada 600 a 900 pessoas (4) tornando o diagnóstico difícil e tardio.

Para que possamos discutir a abordagem terapêutica, é fundamental compreender a síndrome, sua definição, classificação, sintomas, comorbidades, erros diagnósticos, alterações bioquímicas e fisiopatológicas da síndrome.

A suplementação nutricional é pouco abordada e, até mesmo, subestimada na terapêutica da síndrome de Ehlers-Danlos (SED). Quispe Pari (8, p.01) afirma que o comprometimento sistêmico dos pacientes com Ehlers-Danlos decorre das disfunções enzimáticas responsáveis pela biossíntese do colágeno, considerando que essas proteínas são essenciais em todos os tecidos conjuntivos. (8)

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A vitamina C desempenha um papel crucial na síntese do colágeno, atuando como componente auxiliar nas reações de hidroxilação necessárias para a estabilidade da molécula (9), e entender este processo bioquímico é essencial para compreensão da fisiopatologia da síndrome. Os níveis baixos dessa vitamina têm efeitos diretos no colágeno, impactando negativamente a formação de novos vasos sanguíneos e o processo de cicatrização cutânea (10). Essa questão é especialmente relevante para os indivíduos com SED, onde as investigações sobre os polimorfismos genéticos que influenciam os níveis de vitamina C poderiam elucidar a relação entre as manifestações fenotípicas da SEDc e SEDh.

Considerando os 13 subtipos de SED, que afetam tipos diferentes de colágeno, esta revisão aborda apenas as causas genéticas e bioquímicas relacionadas à Síndrome de Ehlers Danlos Clássica - SEDc (gene COL5A1 e COL5A2) e Síndrome de Ehlers Danlos Hipermóvel - SEDh (sem gene relacionado) (2) cujas manifestações clínicas assemelham-se, em que foram investigados tratamentos possíveis para a síndrome, baseando-se na estrutura do colágeno e os genes envolvidos neste processo, investigando a interação entre síntese de colágeno, vitamina C e variantes genéticas. O estudo avalia o papel da vitamina C na SED, a eficácia da suplementação nutricional e também, abordagens multidisciplinares para melhorar o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes, com foco nos mecanismos fisiopatológicos compartilhados entre esses subtipos.

Observa-se uma dissociação entre a complexidade multissistêmica da SED e a fragmentação das abordagens terapêuticas disponíveis. Além disso, há uma lacuna na avaliação da eficácia das opções de tratamento disponíveis, que variam de intervenções sintomáticas a abordagens multidisciplinares que não possuem padronização ou guidelines específicas.

A problemática gira em torno da possibilidade de a Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (SEDh) constituir uma entidade geneticamente distinta ou ser explicada, ainda que parcialmente, por polimorfismos em genes reguladores do metabolismo da vitamina C (cofator essencial para a estabilização do colágeno), o que demanda fundamentar estratégias de manejo clínico personalizadas e baseadas em mecanismos fisiopatológicos, superando o atual paradigma de intervenções puramente sintomáticas e empiricamente fragmentadas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REFERENCIAL TEÓRICO

Definição sobre SED (Síndrome de Ehlers-Danlos)

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) compreende um grupo de distúrbios do tecido conjuntivo causados por anomalias na produção e organização do colágeno, com 13 variantes reconhecidas (1). A forma clássica (SEDc) tem base genética bem definida, associada a mutações nos genes COL5A1, COL5A2 e COL1A1 no cromossomo 9, que prejudicam a síntese do colágeno tipo V e, consequentemente, o colágeno tipo I (1). Atualmente, a prevalência da SEDc é de 1 a 9 por 100.000 indivíduos (7), sendo ainda considerada rara. No entanto, alguns autores consideram-na subnotificada, podendo atingir 1 em cada 600 a 900 pessoas (4).

Classificação de SED

A classificação internacional da Síndrome de Ehlers Danlos de 2017, reconhece 13 subtipos e propõe uma classificação clínica com novos descritores, que englobam manifestações características do fenótipo e não apenas uma classificação genética.(2)

Tabela 1. Tabela de Classificação clínica das síndromes de Ehlers-Danlos, padrão de herança e base genética traduzida (2)

Subtipo Clínico de SED	Abreviação	IP	Base genética	Proteína
SED Clássica	SEDc	AD	Mais comum: COL5A1, COL5A2 Raro: COL1A1 c.934C>T, p.(Arg312Cys)	Colágeno tipo V Colágeno tipo I
SED similar ao clássico	SEDsc	AR	TNXB	Tenascin XB
Cardiovalvar	SEDcv	AR	COL1A2 (Mutação bialélica que leva a NMD e ausência de pro a2(I) das cadeias de colágeno em COL1A2)	Colágeno tipo I
SED Vascular	SEDv	AD	Mais comum: COL3A1 Raro: COL1A1 c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cy	Colágeno tipo I Colágeno tipo III
SED Hipermóvel	SEDh	AD	Desconhecido	Desconhecido
SED Artroclásica	SEDa	AD	COL1A1, COL1A2	Colágeno tipo I

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SED Dermatosparaxis	SEDd	AR	ADAMTS2	ADAMTS-2
SED Cifoescoliótica	SEDk	AR	PLOD1 FKBP14	LH1 FKBP22
Síndrome da córnea quebradiça	SCQ	AR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
SED Espondilodisplásica	SEDep	AR	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	β4GalT7 β3GalT6 ZIP13
Musculocontractural	SEDmc	AR	CHST14 DSE	D4ST1 DSE
SED Miopático	SEDm	AD ou AR	COL12A1	Colágeno tipo XII
SED Periodôntico	SEDp	AD	C1R C1S	C1r C1s

* IP, padrão de herança; AD, autossômico dominante; AR, autossômico recessivo; NMD, mediação nonsense do decaimento de mRNA.

Fonte: Tradução da tabela feita pela autora (2026)

Critérios diagnósticos para SED

Trata-se de uma condição de difícil diagnóstico, frequentemente confundida com outras doenças (6), em virtude da sua sintomatologia complexa e inespecífica. Apesar de receber constantemente novas atualizações, continua amplamente subdiagnosticada, comprometendo diretamente a qualidade de vida do indivíduo (1).

Sintomatologia de SEDc e SEDh

A anomalia genética interfere diretamente sobre a síntese do colágeno, causando diversos sintomas que vão desde problemas de elasticidade anormal da pele e ligamentos até problemas neurológicos e psiquiátricos.

Ambos os subtipos apresentam sintomas similares, como hiperflexibilidade articular, pele hiperextensível, cicatrizes atróficas, estrias, luxações ou subluxações frequentes, fragilidade muscular e vascular (hematomas espontâneos, edema), além de manifestações intestinais e urinárias (em especial, problemas na bexiga).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

O diagnóstico da SEDc baseia-se em histórico clínico e exame físico (11), por exclusão (1). O diagnóstico é complexo devido à variedade sintomática e deve-se descartar outros achados que causem sintomas semelhantes. Não é possível diferenciar os dois tipos sem exame genético pela semelhança dos sintomas. Não sendo encontrado marcador genético, conclui-se que é possível que o tipo seja o tipo hipermóvel.

Ehlers-Danlos clássico

Na forma clássica (SEDc), mutações nos genes *COL5A1*, *COL5A2 e COL1A1* afetam o colágeno tipo V e I. Os critérios utilizados são basicamente os mesmos para SEDh, a escala de Beighton, deve ser utilizada em todas as idades, como um dos critérios diagnósticos, entretanto, com exame genético é possível saber, qual o tipo de colágeno atingido, em SEDc, colágeno tipo V.

> Os questionamentos anteriores sobre a heterogeneidade genética foram largamente ultrapassados pela evidência de que as anomalias no colágeno tipo V são a causa. Os avanços nos testes moleculares tornaram possível a identificação da mutação causadora na maioria dos pacientes. (12 p. 27–39)

O colágeno V está presente nos endotélios, o que explica os múltiplos sintomas que podem parecer não ter ligação entre si, em especial os sintomas em intestinos e bexiga. A fragilidade vascular desses pacientes poderá tornar a rede venosa periférica muito frágil, o que poderia dificultar punções venosas, por exemplo.

Ehlers Danlos hipermóvel

Há um questionário disponível no site da Ehlers-Danlos Society (11), com critérios diagnósticos de Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel que possui 3 critérios, com a escala de Beighton, perguntas sobre a avaliação de flexibilidade cutânea, cicatriz atrófica, avaliação cardiovascular, histórico familiar, dor musculoesquelética, instabilidade articular e exclusão de outras doenças.

A SEDh também possui agravos e sintomas de neuropatia, assim como na SEDc e outros subtipos de SED (13).

Comorbidades - relação da SED com outras patologias

De acordo com o site Ehlers-Danlos Society (11), as comorbidades podem variar entre problemas motores, disautonomia, falhas na propriocepção, síndrome da fadiga crônica, alterações do sono, alterações de humor, entre outros sintomas descritos abaixo:

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

> Foram estabelecidos os critérios de diagnóstico, os problemas adicionais mucocutâneos, osteoarticulares, músculo-esqueléticos, cardiovasculares, gastrointestinais, uro-ginecológicos, neuropsiquiátricos e atópicos, bem como as caraterísticas faciais/oculares, e as taxas de caraterísticas foram comparadas por sexo e idade. (14 p. 197)

A dor crônica é a comorbidade mais frequente na SED devido às lesões musculares constantes (15). Muitos pacientes recebem inicialmente diagnóstico de fibromialgia. Como destacam Pimiento e Vergara-Garcia (16, p. 1-13, 2024), “O diagnóstico da SED e da fibromialgia pode ser um desafio na prática médica, devido às suas manifestações clínicas que podem sobrepor-se e até mesmo, coexistir no mesmo paciente.”. A dor, processada nas mesmas regiões cerebrais que as emoções, está associada a alterações de humor. “É um fenômeno complexo, derivado de estímulos sensoriais ou de lesões neurológicas, e que pode ser modificado pela memória, pelas expectativas e pelas emoções dos indivíduos.”(17) e junto à dor crônica, a síndrome da fadiga crônica está associada a um sono não reparador em pacientes de Ehlers Danlos (18). Cazzato *et al.* (13 p. 155-159) destacam que neuropatias de pequenas fibras são comuns, causando hiperalgesia, dormência e dor em "forma de meia", dificultando o diagnóstico diferencial.

A SED/SEDh apresenta associação significativa com TDAH (p=0,02) e TEA, (19). Crianças com TDAH e SEDh mostraram maior prevalência de e sintomas associados (fadiga, distúrbios do sono, manifestações urinárias). O TEA foi identificado em 6% dos casos, sendo que 92% desses indivíduos apresentavam alterações do sono (19).

A Síndrome de Marfan está relacionada à SED, também, podendo ser confundida com frequência.

Achado comum relacionado ao gene COL5A1 são as lesões osteomusculares com recuperação lenta (15), com ênfase na lesão do ligamento cruzado do joelho (20).

Subnotificação de SED

Embora a prevalência do SEDc seja de 1 a 9 por 100.000 indivíduos (7) e seja considerada rara, alguns autores consideram-na subnotificada, devido à dificuldade diagnóstica da síndrome, podendo chegar a 1 pessoa em cada 600 a 900 pessoas. (4). É frequentemente, confundida com outras doenças, pois a sintomatologia é confusa e inespecífica, descrita como “doença genética rara que a cada ano vem passando por atualizações e ainda muito subdiagnosticada, com interferência direta na qualidade de vida do paciente” (1).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Fisiopatologia de SED

Considera-se que a falha na síntese do colágeno leva à fragilidade dos tecidos, o que acarreta lesões do tecido conjuntivo e cicatrização lenta, sendo importante compreender como a estrutura do colágeno ocorre para entender a SED.

Estrutura do colágeno

O colágeno forma uma tripla hélice com glicina, prolina e hidroxiprolina (21). Existem cerca de 30 tipos, sendo o I o mais comum, classificados em: fibrilas longas (I, II, III, V, XI), associados a fibrilas (IX, XII, XIV), em rede (IV) e de ancoragem (VII) (22).

Lompa (23, p. 20-21), relata a comparação de biópsias de tecido muscular entre atletas com hipermobilidade e sem hipermobilidade, que no estudo é chamada de Síndrome de Hipermobilidade ou SHM, “O defeito básico do colágeno na SHM.” o texto do estudo continua:

> O aumento do tecido elástico da lâmina própria (córion) foi descrito por vários autores e anormalidades morfológicas das fibras elásticas, documentadas. Pautrier encontrou que as fibras elásticas do córion estavam normais, e Brown e Stock acreditavam que elas estavam diminuídas. Jansen, em 1955, estabeleceu com excelentes ilustrações que na pele normal há um sistema de fibras colágenas entrelaçadas, robustas e bem alinhadas. Na pele hiperelástica (SED), a alteração mais evidente das estruturas é que as fibras colágenas parecem ter sido insuficientemente unidas. A microscopia eletrônica mostrou serem normais os aspectos morfológicos do colágeno e da elastina. (23, p. 20-21)

A vitamina C e o colágeno

A vitamina C estabiliza a estrutura do colágeno através das hidroxilases de lisina e prolina (24), sendo essencial para sua síntese, com relevância na SED (9). Níveis reduzidos explicam as fibras colágenas "insuficientemente unidas" observadas por Lompa (23, p. 20-21), comprometendo angiogênese e cicatrização, este último um critério diagnóstico na SEDh.

> A vitamina C é um cofator indispensável da prolina e lisina hidroxilases envolvidas na síntese do colágeno. A deficiência de vitamina C diminui a deposição de colágeno durante a cicatrização e prejudica a angiogênese com o desenvolvimento de hemorragias e diminuição da resistência da cicatriz. No entanto, estes efeitos nocivos da deficiência de vitamina C na cicatrização só se manifestam na prática clínica humana tardiamente, após 180 dias de privação, e não parece claro que

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

> a suplementação de vitamina C superior às necessidades diárias acelere a cicatrização. (10, p. 1-10)

SEDh sem gene identificado

A hipermobilidade sem identificação genética foi relacionada a alguns genes responsáveis por baixas quantidades de vitamina C (9).

> A linha germinativa de DNA foi analisada pelo sequenciamento genômico completo(WGS) e foi examinado um painel *in silico* de 170 genes associados com sangramento e HM(hipermobilidade) generalizada. Em adição, foi analisado polimorfismo homozigótico em genes de vitamina C (*GULOP, SLC23A1, SLC23A2, SVCT1, HP, GST* and *SOD2*) conhecidos por causarem redução dos níveis de vitamina C. (9, p. 1 - 2)

E conclui que pacientes com hipermobilidade têm uma escala de ISTH-BAT(Bleeding Assessment Tool - questionário padronizado para avaliar sintomas de sangramento) aumentado, em comparação a indivíduos com escala Beighton negativa. Entretanto, sugerem que seja necessário mais estudos sobre essa relação genética.

Tratamento

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) apresenta sintomas variados e inespecíficos decorrentes da falha na síntese do colágeno, exigindo abordagem multidisciplinar no tratamento (1).

Conforme Bravo (25, p. 1493-1502), o manejo inclui: medidas preventivas com exercícios; tratamento agudo de lesões articulares com anti-inflamatórios, analgesia e ultrassom; tratamento crônico com reumatologista e manejo da dor; fisioterapia; medicamentos; controle da disautonomia com hidratação e fármacos; além de acompanhamento cardiológico e vascular devido à fragilidade vascular com risco de aneurismas em mutações COL5A1, conforme Bowen (12, p. 27–39) e as manifestações musculoesqueléticas e autonômicas. A abordagem multidisciplinar costuma priorizar o controle sintomático e a prevenção de complicações, como quedas e lesões tissulares, adaptando-se às necessidades específicas de cada paciente, destacando a necessidade de uma equipe multiprofissional para o tratamento integral.

Levando em consideração a fragilidade vascular dos indivíduos com SED (9)(23), existe a necessidade de mais atenção por parte da enfermagem, no quesito punção venosa, em ambientes onde a punção se faça necessária, dentro da atenção multidisciplinar.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Reforço muscular e órteses

Por causa dos problemas osteomusculares, vasculares e dor crônica, é recomendável a prática de exercícios físicos regulares adaptados às limitações funcionais do paciente (5). Esses exercícios deverão ser realizados, preferencialmente, sem impacto, evitando atividades que causem trauma articular, orientando o paciente sobre esportes de contato, enfatizando a importância do reforço muscular e tendíneo, junto ao fisioterapeuta (1). As órteses, próteses, meias de compressão poderão ser utilizadas para estabilização articular de diversas partes do corpo e para auxiliar no retorno venoso de membros inferiores.(1)

Controle da dor

Pacientes de Ehlers Danlos rotineiramente sofrem de dor crônica (16) sendo necessários tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, prescritos pelo médico especialista em dor. Dos tratamentos não farmacológicos, podemos incluir exercícios, aplicação de calor e órteses.

> Os tratamentos relatados como mais eficazes foram aplicação de calor e ortóteses. Banhos frios e CrossFit foram considerados os menos eficazes. CrossFit e equitação foram os tratamentos mais relatados como prejudiciais. […] Os pacientes relataram um elevado número de tratamentos e estratégias usados para gerir e autogerir a dor crônica, embora muitos com benefício analgésico mínimo. (26, p. 1)

O tratamento farmacológico inclui analgésicos, relaxantes musculares, ISRS, antidepressivos tricíclicos, ISRSN e gabapentinóides para controle da dor e suplementação nutricional (24).

Tratamento psicológico e psiquiátrico

Dores crônicas causam alterações de humor, sendo necessária intervenção de profissional e poderá ser necessário tratamento psiquiátrico e psicológico.(27).

Suplementação nutricional

A suplementação nutricional é negligenciada no tratamento da SED (8). Pacientes com SEDc apresentam recuperação muscular lenta e dor pós-esforço (14), a suplementação proteica pode oferecer benefícios no manejo dos sintomas osteomusculares da síndrome.

> A proteína, especialmente os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), é um componente fundamental para a reparação muscular. Ela não apenas facilita a recuperação pós-treino, mas também modula o sistema imunológico e a regulação hormonal, funções vitais que são muitas vezes comprometidas durante períodos intensos de treinamento.(28, p. 1)

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A recuperação e melhora funcional do tecido muscular também poderia ter benefícios com a arginina (29).

A suplementação de vitamina C pode melhorar o tecido conjuntivo e a cicatrização. "Ácido Fólico, Vitamina C e D de uso contínuo podem ser úteis" (30).

> Nós recomendamos a estes pacientes tomar de 0,4 a 1 mg de ácido fólico (AF) diários de forma permanente, já que há estudos que demonstram que a deficiência de AF altera as cadeias de colágeno, produzindo debilidade dos tecidos. Para câimbras é útil o magnésio e no caso de fragilidade capilar, também evitar contusões, é necessário indicar vitamina C ou um polivitamínico. É importante detectar e tratar precocemente a osteoartrite. O uso de glucosamina sozinha ou com sulfato de condoitina, para prevenir a artrose, é sugerido por alguns e parece ser útil, mas requer estudos que o confirmem. O tratamento da síndrome deve iniciar-se o quanto antes possível de forma usual. (25, p. 1495)

Há evidências que sugerem de que a suplementação de vitamina C pode ser benéfica para a melhora da cicatrização:

> A cicatrização foi mais efetiva nos grupos tratados com vitamina C em comparação ao grupo que não recebeu suplementação da vitamina. Não houve diferença significativa na cicatrização entre os grupos que receberam a vitamina C oral ou subcutânea. (31, p. 1)

A suplementação de colágeno também pode ser considerada auxiliar na cicatrização de lesões, sendo eficaz na melhora do tecidual (29). A interação entre o colágeno e a vitamina C acelera o reparo de tecidos, aumentando a resistência e capacidade do tecido conjuntivo.

> A biodisponibilidade e a eficácia do colágeno são amplificadas quando coadministradas com vitamina C, um cofator essencial para a síntese de colágeno. A vitamina C participa das reações de hidroxilação, um passo crucial na maturação e estabilização das fibras de colágeno. Esta sinergia nutricional não só acelera o processo de reparo tecidual, mas também otimiza a resistência e a funcionalidade dos tecidos conectivo.(...)
> (…)A sinergia entre o colágeno e a vitamina C ilustra uma estratégia combinada para fortalecer os tecidos conectivos, apoiando a resistência dos atletas e prevenindo lesões. (29, p. 129-32)

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Há grande potencial nas terapias nutricionais acima relacionadas, adjuvantemente ao tratamento sintomático, com possibilidade de uma melhora geral da saúde do portador da síndrome e recuperação tecidual.

METODOLOGIA

O presente trabalho constitui-se em uma revisão de literatura científica, com abordagem qualitativa e natureza descritiva (revisão bibliográfica narrativa), que teve como propósito compilar, examinar e sumarizar o conhecimento científico existente sobre a temática, incluindo a avaliação de estudos previamente publicados em inglês, espanhol ou português, em bancos de dados indexados, DeCS (Descritores de Ciências da Saúde), Google Acadêmico, Orphanet e artigos disponíveis no site da Ehlers-Danlos Society (11). A seleção de artigos foi realizada com base em critérios específicos para garantir a relevância e a qualidade dos dados. Não se trata de uma revisão sistemática com protocolo rígido, mas sim de uma revisão bibliográfica narrativa com definição de descritores.

A estratégia de pesquisa consistiu-se em uma busca temática ampla e interseccional, partindo de termos guarda-chuva e cruzando-os com descritores de intervenção, marcadores genéticos e comorbidades, visando coletar o máximo de evidências da literatura científica. Selecionaram-se 31 estudos incluindo ensaios clínicos, estudos de coorte, pesquisa qualitativa, dissertação e revisões. A análise abrangeu publicações entre os anos de 1996 a 2024, identificando os principais agravos da SED, manifestações clínicas, artigos que relacionem genética e fisiopatologia envolvida em SEDh e hipermobilidade, lesão tecidual causada pelos problemas relacionados ao colágeno, baseando-se na procura de artigos que relacionem vit C com hipermobilidade e ou SED, o papel da suplementação da vitamina C e de proteínas na reparação tecidual. Os artigos foram categorizados em quatro eixos temáticos principais: (a) fisiopatologia e bases genéticas da SED clássica (SEDc) e hipermóvel (SEDh); (b) manifestações clínicas e comorbidades associadas; (c) abordagens terapêuticas multidisciplinares; e (d) papel da suplementação nutricional, com ênfase na vitamina C, bem como, artigos sobre tratamentos que visem a melhora da estrutura do colágeno I, II, III e V e tratamentos relacionados à lesão muscular (14), conforme a relevância dos dados nos tratamentos correspondentes à questão norteadora.

A qualidade metodológica dos estudos foi variável e heterogênea, pela falta de artigos específicos. Encontrou-se 1 artigo relacionando níveis de vitamina C e hipermobilidade. Sugere-

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

se que a vitamina C possa ser opção promissora, mas a falta de uniformidade nos protocolos e a necessidade de mais estudos limitam as conclusões desta revisão.

Foi utilizada uma combinação extensa de termos em português, espanhol e inglês, incluindo descritores controlados e palavras livres, operadores booleanos implícitos (representados pelo sinal "+") e sinônimos. A busca foi realizada utilizando as seguintes palavras chave: Síndrome de Ehlers Danlos; Ehlers-Danlos; Ehlers-Danlos + vitamina C; Hipermobilidade + vitamina C; SLC23A1 + hipermobilidade; COL5A1; COL5A1 + Ehlers Danlos; SLC23A1 + Ehlers Danlos; reumatologia; genética; hipermobilidade + tratamento; Ehlers Danlos + terapia; colágeno; colágeno + vitamina C; colágeno V; estrutura do colágeno; Ehlers-Danlos ADHD; Ehlers-Danlos + fibromialgia; dor crônica + hipermobilidade; vitamina C + colágeno; lesão muscular; suplementação SED + vitamina C.

Os critérios de exclusão foram implementados com o objetivo de aprimorar a seleção de artigos. Foram descartados aqueles que não apresentavam uma relação com o tema em questão ou temas relacionados com os objetivos da revisão. Houve também, exclusão de artigos de medicina veterinária e artigos específicos para outros subtipos de SED, que não estejam relacionados aos subtipos elencados ou que não tenham relevância para SEDc e SEDh e artigos que contenham atualizações mais recentes para o mesmo assunto. Também foram excluídos os artigos cujo conteúdo não tivessem importância para os objetivos desta revisão. A exclusão foi feita com base no não preenchimento dos critérios de especificidade descritos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados desta revisão mostram que a SEDc está associada a mutações bem estabelecidas nos genes COL5A1, COL5A2 e, mais raramente, no COL1A1, resultando em alterações na síntese e estrutura do colágeno tipo V e I (12). Embora não exista marcador genético reconhecido para SEDh, é possível observar uma gama muito semelhante de sintomas entre os dois subtipos, essa convergência clínica sustenta a hipótese de que, as vias fisiopatológicas finais, centradas na integridade e estabilidade do colágeno, possam ser compartilhadas.

Os estudos analisados apontam para a caracterização da SED como uma síndrome multissistêmica, cujas manifestações extrapolam o sistema musculoesquelético e complicações sistêmicas emergem como determinantes cruciais da qualidade de vida. A sobreposição sintomática com fibromialgia também é frequentemente relatada, podendo levar a atrasos diagnósticos e abordagens terapêuticas inadequadas. A dor crônica destaca-se como a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

comorbidade mais prevalente e incapacitante (14) (16). O dano muscular recorrente, decorrente da instabilidade articular e da fragilidade do tecido conjuntivo, estabelece um ciclo vicioso de lesão, dor e descondicionamento físico, pois as neuropatias de pequenas fibras, descritas por Cazzato *et al.* (13, p. 155-159), emergem como achado relevante na fisiopatologia da dor na SED. A hiperalgesia, parestesias e dor em distribuição "em meia" ou "luva" sugerem comprometimento das fibras nervosas, contribuindo para a cronicidade dos sintomas e a resistência a analgésicos convencionais.

A disautonomia, fadiga crônica, intolerância ortostática e alterações do sono, apresenta alta prevalência na SED. Guilleminault *et al.* (18, p. 1503-1511) documentaram associação significativa entre SED e distúrbios do sono, bem como manifestações neuropsiquiátricas. Kindgren *et al.* (19, p. 379-388) demonstraram associação significativa entre SEDh e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (p=0,02), bem como prevalência aumentada de Transtorno do Espectro Autista (TEA), alcançando 6% na população estudada, dos quais 92% apresentavam alterações do sono. Esses achados sugerem mecanismos fisiopatológicos comuns, possivelmente relacionados à alteração da matriz extracelular no sistema nervoso central ou a mecanismos epigenéticos compartilhados.

A deficiência de vitamina C compromete a estabilidade do colágeno, reduz a resistência à tração dos tecidos e prejudica a angiogênese (10). Estes mecanismos podem explicar a fragilidade capilar, a formação de hematomas espontâneos e a cicatrização deficiente observadas na SEDc e SEDh. Pois os níveis podem explicar as fibras de colágeno "insuficientemente unidas" observadas por Lompa (23, p. 20-21), o que compromete a angiogênese, afetando diretamente a cicatrização.

O único estudo que relaciona hipermobilidade com a deficiência de vitamina C investigou polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo da vitamina C (GULOP, SLC23A1, SLC23A2, SVCT1, HP, GST e SOD2) em pacientes com hipermobilidade generalizada e sangramentos de causa indeterminada. Os autores observaram correlação entre escores elevados na escala ISTH-BAT (avaliação de sangramento) e hipermobilidade articular, sugerindo que variantes genéticas que reduzem os níveis circulantes de vitamina C podem contribuir para o fenótipo hipermóvel. Entretanto, esse único estudo não é suficiente para fazer afirmações conclusivas.

Perspectivas futuras devem priorizar investigações longitudinais que avaliem diferentes regimes de suplementação de vitamina C, além de estudos genômicos para identificar marcadores preditivos de resposta terapêutica, pois a vitamina C, como cofator essencial das hidroxilases, potencializa a biodisponibilidade e eficácia do colágeno suplementado, acelerando

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

o reparo e otimizando a resistência e funcionalidade dos tecidos conectivos. Enquanto estudos experimentais demonstram aceleração da cicatrização com suplementação (30), a extrapolação para a prática clínica enfrenta limitações metodológicas. Não há consenso entre os artigos contemplados sobre doses ideais, vias de administração ou duração do tratamento. A variabilidade interindividual na absorção e metabolismo da vitamina C, determinada por polimorfismos genéticos, aumenta a complexidade à padronização de protocolos. Pereira *et al.* (28, p. e67513-e67513) destacam o papel dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) na reparação muscular, modulação imunológica e regulação hormonal. A arginina, por sua vez, pode contribuir para a melhora funcional do tecido muscular (29), embora estudos específicos em SED sejam necessários. Bravo (25, 30) propõe esquema suplementar incluindo ácido fólico (0,4 a 1 mg/dia), vitamina C, vitamina D e magnésio para câimbras. O ácido fólico justifica-se por estudos que demonstram que sua deficiência altera as cadeias de colágeno, produzindo debilidade tecidual.

Sob a ótica da angiogênese comprometida (23), vale destacar os cuidados com punção venosa que a enfermagem poderá ter com estes pacientes, embora não existam estudos específicos que relacionem a fragilidade vascular dos pacientes com SED aos cuidados com punções e dispositivos venosos, a evidência nos sugere que esses pacientes podem ter problemas com punções venosas.

A principal limitação identificada nesta revisão é a escassez de estudos controlados sobre intervenções terapêuticas específicas para SEDc e SEDh. A padronização de protocolos clínicos e a inclusão de abordagens integrativas, como fisioterapia e acompanhamento nutricional personalizado, também são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Embora esta revisão aponte caminhos promissores, a otimização do manejo da SED ainda depende de avanços na pesquisa translacional e na implementação de estratégias terapêuticas baseadas em evidências.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão da literatura visou examinar de forma integrada os subtipos clássicos (SEDc) e hipermóvel (SEDh) da Síndrome de Ehlers-Danlos, avaliando a base genética e fisiopatológica até as possibilidades terapêuticas atuais, com especial atenção ao papel da vitamina C e da suplementação nutricional. Embora a SEDc e a SEDh possuam etiologias genéticas distintas (ou ainda não identificadas, no caso da SEDh), elas compartilham vias fisiopatológicas comuns relacionadas à integridade do tecido conjuntivo.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Evidenciou-se que os sintomas maiores da SED estão relacionados à lesão tecidual, causada pela alteração estrutural do colágeno e que traz agravos à qualidade de vida dos pacientes e está longe de ser uma condição restrita ao sistema musculoesquelético, configurando-se como uma síndrome multissistêmica que exige uma abordagem diagnóstica e terapêutica igualmente ampla e integrada, o que fundamenta a necessidade de se transcender o atual paradigma de intervenções puramente sintomáticas.

O tratamento multidisciplinar, incluindo fortalecimento muscular, órteses, controle farmacológico da dor e suporte psicológico, constitui a abordagem padrão atual. O reforço muscular é essencial para a estabilização articular e manejo não farmacológico da dor, não dispensando medidas farmacológicas, se necessário. O cuidado interdisciplinar se mostrou essencial.

A possível relação entre a SEDh (ainda sem marcador genético definido) e genes reguladores do metabolismo da vitamina C, os achados desta revisão, embora limitados a um único estudo, oferecem uma hipótese biologicamente plausível, dado o papel fundamental do ácido ascórbico como cofator das hidroxilases que estabilizam as fibras de colágeno. Ao lançar luz sobre a potencial interface entre a vitamina C e a expressão fenotípica da síndrome, haverá possibilidade de formulação de novas hipóteses investigativas e para a fundamentação de estratégias terapêuticas mais racionais e personalizadas, capazes de superar a fragmentação atual.

O escopo da pesquisa foi limitado, seja pela ausência de compilações de estudos, quanto por estudos específicos relativos ao tema. O assunto sobre o tratamento da SED ainda se mostra muito fragmentado. Estudos genômicos amplos, incluindo sequenciamento completo do exoma e análise de polimorfismos em genes do metabolismo da vitamina C, podem elucidar a base molecular da SEDh e identificar subgrupos com potencial resposta à suplementação. Há grande potencial na pesquisa da abordagem terapêutica para melhorar a cicatrização e a reparação tecidual e melhora geral da saúde do tecido conjuntivo.

Perspectivas futuras devem priorizar ensaios clínicos randomizados avaliando diferentes regimes de suplementação de vitamina C, com desfechos padronizados (cicatrização, dor, qualidade de vida); ensaios clínicos longitudinais e controlados que avaliem a eficácia de diferentes protocolos de suplementação (doses, vias e combinações de nutrientes) na melhora dos sintomas, na qualidade de vida e na reparação tecidual desses pacientes; e o desenvolvimento de diretrizes clínicas padronizadas que integrem o cuidado nutricional à abordagem multidisciplinar; validação de protocolos de reabilitação física adaptados às particularidades da SED; investigação de intervenções nutricionais combinadas (vitamina C,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

colágeno, aminoácidos). A otimização do manejo da SED depende de avanços na pesquisa translacional, integrando conhecimentos genéticos, bioquímicos e clínicos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas em evidências e personalizadas às necessidades individuais dos pacientes. Em síntese, esta revisão sistematiza o conhecimento atual sobre a SEDc e a SEDh, reforçando a importância de um olhar clínico que integre a genética, a bioquímica e a terapêutica empregada no tratamento de SED. Os profissionais que mais frequentemente podem estar em contato com esses pacientes incluem: médicos que realizam a chamada "clínica da dor", reumatologistas, fisiatras, fisioterapeutas e educadores físicos. Não descartando enfermeiros que costumam ter contato direto em meio a tratamentos multidisciplinares. Esses necessitam estar atentos para o diagnóstico diferencial para essa identidade.

REFERÊNCIAS

1 Misukami DR, Marques DV, da Silva MPF, Ferreira BA, de Oliveira SNP, Loinaz VG, *et al.* Síndrome de Ehlers-Danlos: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. Braz. J. Hea. Rev. [Internet]. 2023 Sep. 18 [cited 2024 Ago. 12];6(5):21685-97. Available from: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63144

2 Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, *et al.* The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552. PMID: 28306229.

3 Wells RHC, *et al.* CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. São Paulo: EDUSP; 2011.

4 Ehlers-Danlos Society. Are the Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders rare or common? [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.ehlers-danlos.com/is-eds-rare-or-common/

5 Stephanny E, Ribas F, Ganassini Quintanilha H, Ril Izd Sin, de F, Goulart Japiassu L, Nunes Carvalho M, Dias L, Carneiro Yamashita N, Gonzaga W, Alvar Garcia A, de I, Beatriz A, Antunes D, Filipe J, Pinheiro J, Souza A, Queirós Rodrigues L, Cardoso F, Lucas. Síndrome de Ehrlers-Danlos. Braz J Health Rev [Internet]. 2022; 5(5):18583-91. Disponível em: https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-065.

6 Hamonet C, Frédy D, Marié-Tanay C, Ducret L, Bahloul H, Guinchat V, *et al.* Ehlers-Danlos syndrome (EDS) a diagnostic trap for the neurologist, an iatrogenic risk for the patient. EC Neurol. 2017;7(2):46-53.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

7 ORPHANET. Orphanet: Síndrome Ehlers-Danlos clássico [Internet]. Orpha.net. 2023. Available from: https://www.orpha.net/pt/disease/detail/287

8 Quispe Pari GD. Síndrome de Ehlers-Danlos (SED). Rev Act Clin Med [Internet]. 2014; 45. Available from: http://revistasbolivianas.ciencia.bo/pdf/raci/v45/v45a02.pdf

9 Halla Fridriksdottir, Rasmussen AØ, Lykkesfeldt J, Rossing M, Leinoe EB. Reduced vitamin C levels in patients with bleeding of unknown cause and generalized joint hypermobility. Blood. 2023 Nov 2;142(Suppl 1):25.

10 Senet P. Fisiología de la cicatrización cutánea. EMC-Dermatol. 2008;42(1):1-10.

11 The Ehlers Danlos Society. The Ehlers Danlos Society [Internet]. 2016. Available from: https://www.ehlers-danlos.com/

12 Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavallee ME, Malfait F, Francomano CA. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):27-39. doi: 10.1002/ajmg.c.31548. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28192633.

13 Cazzato D, Castori M, Lombardi R, Caravello F, Bella ED, Petrucci A, Grammatico P, Dordoni C, Colombi M, Lauria G. Small fiber neuropathy is a common feature of Ehlers-Danlos syndromes. Neurology. 2016 Jul 12;87(2):155-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002847. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27306637; PMCID: PMC4940063.

14 Ritelli M, Venturini M, Cinquina V, Chiarelli N, Colombi M. Multisystemic manifestations in a cohort of 75 classical Ehlers-Danlos syndrome patients: natural history and nosological perspectives. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):197.

15 Baumert P; G-REX Consortium; Stewart CE, Lake MJ, Drust B, Erskine RM. Variations of collagen-encoding genes are associated with exercise-induced muscle damage. Physiol Genomics. 2018 Sep 1;50(9):691-693. doi: 10.1152/physiolgenomics.00145.2017. Epub 2018. PMID: 29799806; PMCID: PMC6172608.

16 Pimiento DCN, Vergara-Garcia D. Ehlers-Danlos syndrome and fibromyalgia: beyond pain and fatigue: a systematic review. Rev Salud Bosque. 2024;14(1):1-13.

17 da Silva JA, Ribeiro-Filho NP. A dor como um problema psicofísico. Revista Dor. 2011 Jun;12(2):138–51.

18 Guilleminault C, Primeau M, Chiu HY, Yuen KM, Leger D, Metlaine A. Sleep-disordered breathing in Ehlers-Danlos syndrome: a genetic model of OSA. Chest. 2013 Nov;144(5):1503-11.

19 Kindgren E, Quiñones Perez A, Knez R. Prevalence of ADHD and Autism Spectrum Disorder in Children with Hypermobility Spectrum Disorders or Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome: A

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Retrospective Study. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2021 Feb;Volume 17(2021):379–88.

20 Calò CM, Massidda M, Sorge R, Tiloca A, Monteleone G. Gene COL5A1 e o risco de lesões do LCA no esporte de equipe: um relatório preliminar. Rev Bras Ortop. 2024 Apr 22;59(4):e584-9.

21 Patino MG, Neiders ME, Andreana S, Noble B, Cohen RE. Collagen: an overview. Implant Dent. 2002;11(3):280-5.

22 Santos VS. Colágeno [Internet]. Brasil Escola. 2020 fev 3. Disponível em: https://brasilescola.uol.com.br/biologia/colageno.htm

23 Lompa PA. Incidência de lesões esportivas em atletas com e sem síndrome de hipermobilidade articular familiar [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1996.

24 Savini I, Rossi A, Duranti G, Avigliano L, Catani MV, Melino G. Characterization of keratinocyte differentiation induced by ascorbic acid: protein kinase C involvement and vitamin C homeostasis. J Invest Dermatol. 2002;118(2):372-9.

25 Bravo JF. Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) con especial énfasis en el síndrome de hiperlaxitud articular (SHA). Rev Med Chil. 2009;137:1493-502.

26 Eduarda M. Relief of chronic musculoskeletal pain in patients diagnosed with Ehlers-Danlos Syndrome (EDS): a questionnaire-based study. Handlenet [Internet]. 2020 Apr 29. Disponível em: https://hdl.handle.net/10216/128710

27 Morales CRB, Silva AR, Silva GR. Aspectos psiquiátricos na Fibromialgia: uma revisão de literatura. Braz J Health Rev. 2023;6(4):16331-4.

28 Pereira DM, dos Santos VT, Vilela MM, de Oliveira TM, Oliveira DC, Junior JKK. Contribuição da nutrição para a prevenção e recuperação da Síndrome do Overtraining em atletas. Braz. J. Hea. Rev. [Internet]. 2024 Feb. 23; 7(1):e67513. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/67513

29 Angeli G, Barros TLD, Barros DFLD, Lima M. Investigation of the effects of oral supplementation of arginine in the increase of muscular strength and mass. Rev Bras Med Esporte. 2007;13:129-32.

30 Bravo JF. Síndrome de Ehlers-Danlos Clásico o Ehlers-Danlos tipo I-II. Rev Chil Reumatol. 2016;32(4):123-30

31 Silva LCK, *et al.* Efeito da suplementação de vitamina C no tempo de cicatrização em procedimentos neurocirúrgicos. Arq Bras Neurocir. 2018;37(S 01):A1314

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.