



Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Director: Professor Doutor Daniel Sampaio

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

**As Perturbações de Ansiedade e a
Síndrome de Hiper mobilidade Articular**

Artigo de Revisão

Discente: Maria Margarida Hipólito da Cunha

Orientador: Professor Doutor Mário Simões

2015/2016

Índice

Índice de Figuras	3
Abreviaturas	3
Abstract	4
Introdução	5
As Perturbações de Ansiedade	5
A Hipermobilidade Articular	8
Associação entre a SHA e as Perturbações de Ansiedade	11
Genética.....	14
Disautonomia	15
Interocepção	17
Estudos de Neuroimagem	21
A Matriz Extra-celular	23
O Fenótipo Neuroconjuntivo.....	23
Impacto na Clínica	26
O Futuro	28
Conclusão.....	30
Agradecimentos.....	31
Referências Bibliográficas	32
ANEXOS.....	37
ANEXO A – Escala de Beighton	37
ANEXO B – Imagens Ilustrativas da Escala de Beighton	38
ANEXO C – Critérios de Brighton para a Classificação da SHA.....	39

Índice de Figuras

Figura 1 – Modelo de interacção mente-corpo: presumidos processos subjacentes ao desenvolvimento e manutenção de ansiedade e sintomas somáticos. 20

Figura 2 – Diagrama do fenótipo neuroconjuntivo com as cinco componentes em torno do núcleo ansiedade-laxidão do colagénio..... 24

Abreviaturas

DHTC – Doenças hereditárias do tecido conjuntivo

HA – Hiper mobilidade articular

MEC – Matriz extra-celular

OR – *Odds-ratio*

PVM – Prolapso da válvula mitral

SHA – Síndrome de hiper mobilidade articular

SNA – Sistema nervoso autónomo

SNC – Sistema nervoso central

Abstract

Over the last years evidence has arisen of an association between anxiety disorders and the joint hypermobility syndrome, diseases which are frequently underdiagnosed and bearing significant negative impact on patients' quality of life. The purpose of this work is to gather the existent evidence regarding the relation between these two entities, as well as about the proposed mechanisms to explain it.

The available clinical and neuroimaging evidence appears to confirm the association between anxiety disorders and the joint hypermobility syndrome. Some common elements to these diseases, that appear to mediate their association, are dysautonomia, interoception and extracellular matrix abnormalities. So far it hasn't been possible to identify a genetic abnormality common to anxiety and joint hypermobility, although both present an important hereditary component.

Two integrative models of the interaction between anxiety disorders and the joint hypermobility syndrome are proposed.

The acknowledgment of this relationship has a very important potential impact on clinical practice. However, more studies to better characterize this association are still needed.

Resumo

Nos últimos anos tem surgido evidência de que existe uma associação entre as perturbações de ansiedade e a síndrome de hiper mobilidade articular, patologias frequentemente subdiagnosticadas e com marcado impacto negativo na qualidade de vida dos doentes. Este trabalho tem como objectivo reunir a evidência existente acerca da relação entre estas duas entidades, bem como sobre os mecanismos que têm sido propostos para a explicar.

A evidência clínica e de neuroimagem disponível parece confirmar a existência de uma associação entre as perturbações de ansiedade e a síndrome de hiper mobilidade articular. Alguns elementos comuns a estas patologias, que parecem mediar a sua associação, são a disautonomia, a interocepção e as alterações da matriz extra-celular. Ainda não foi possível identificar uma alteração genética comum às perturbações ansiosas e à síndrome de hiper mobilidade articular, embora as duas apresentem uma importante componente de hereditariedade.

Apresentam-se ainda dois modelos integrativos da interacção entre a ansiedade e a hiper mobilidade articular.

O reconhecimento desta relação tem um impacto potencial muito importante na prática clínica. No entanto são ainda necessários mais estudos para a melhor caracterização desta associação.

Introdução

As perturbações de ansiedade estão entre os diagnósticos mais frequentes em Psiquiatria. A síndrome da hiper mobilidade articular é a mais frequente das doenças hereditárias do tecido conjuntivo. Em comum, entre outras características, têm o facto de afectarem negativamente a qualidade de vida dos doentes, e de serem frequentemente subdiagnosticadas. Há menos de três décadas começou a surgir evidência de que estas duas entidades clínicas (ansiedade e hiper mobilidade) estariam relacionadas – evidência que tem vindo a crescer e se tornou muito relevante.

Assim, e perante o impacto que o conhecimento nesta área poderá ter na prática clínica, este trabalho pretende reunir a evidência existente acerca da associação entre as perturbações de ansiedade e a síndrome de hiper mobilidade articular, bem como dos possíveis mecanismos subjacentes e justificações propostas para a existência desta relação.

A metodologia adoptada consistiu numa pesquisa inicial nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde utilizando as palavras-chave *ansiedade* e *hiper mobilidade articular*, tendo-se posteriormente completado a pesquisa com as palavras-chave *disautonomia* e *interocepção*. Foram tidos em consideração todos os materiais a que foi possível o acesso na íntegra e disponíveis em português, inglês, castelhano ou francês, tendo-se eleito, com base na sua actualidade e pertinência, os mais relevantes para satisfazer os objectivos propostos para este trabalho.

As Perturbações de Ansiedade

As perturbações de ansiedade estão entre as entidades mais comuns na Psiquiatria. Associam-se a elevada morbilidade e são frequentemente crónicas e resistentes à

terapêutica. Neste grupo incluem-se a perturbação de pânico, a agorafobia, a fobia social, a fobia específica e a perturbação de ansiedade generalizada.

Toda a população é susceptível de sentir ansiedade. Esta sensação difusa e desagradável de apreensão, muitas vezes acompanhada de sintomas autonómicos (como sudorese, palpitações, dispneia) é um sinal de alerta, que avisa de um perigo eminente e leva a tomar medidas para lidar com uma ameaça. Nesse aspecto, a ansiedade distingue-se do medo (de algo), que consiste numa resposta a uma ameaça conhecida, externa, definida, enquanto a primeira surge perante ameaças desconhecidas, internas, vagas ou conflituosas. Ambos são componentes essenciais das perturbações de ansiedade.

A ansiedade pode ser interpretada como uma reacção normal e adaptativa que, perante ameaças de dor, frustração, necessidades corporais, separação de pessoas próximas, entre outras, nos leva a tomar as medidas necessárias para prevenir a ameaça ou minimizar as suas consequências.

Há dois componentes principais na experiência de ansiedade: a consciência, por um lado, das sensações e sintomas fisiológicos, somáticos (como sudorese ou palpitações) e, por outro, de sintomas psíquicos, como a sensação de “nervosismo” ou medo. Além dos seus efeitos motores e viscerais, a ansiedade afecta ainda o pensamento, a percepção e a aprendizagem. A distorção da percepção, não só do tempo e espaço mas também de pessoas e significados de eventos, pode interferir com a aprendizagem ao diminuir a concentração, interferir com a memória e com a capacidade de fazer associações. Outro ponto importante é a selectividade da atenção: indivíduos ansiosos tendem a seleccionar determinados elementos do seu ambiente e negligenciar outros, na tentativa de mostrar que têm razão em sentir-se assustados. Ao justificarem falsamente os seus medos, aumentam a sua ansiedade através desta resposta selectiva e entram num ciclo vicioso de ansiedade, percepção distorcida e aumento da ansiedade. Se, inversamente, a pessoa se tranquilizar falsamente através de pensamento selectivo a ansiedade, mesmo que apropriada, pode ser reduzida e pode falhar a adopção de precauções necessárias perante a ameaça [1]

As perturbações de ansiedade são extremamente prevalentes – são na realidade as perturbações psiquiátricas mais prevalentes no nosso país, atingindo 16.5% dos portugueses [2], estando as mulheres em maior risco de vir a sofrer de uma destas entidades.

As teorias psicanalíticas sobre a ansiedade, originalmente propostas por Freud, postulam que existe um sistema mnésico inconsciente que faz parte da génese de respostas ansiosas. Ainda nos dias de hoje muitos neurobiólogos continuam a defender as ideias originais de Freud; um exemplo a favor desta linha de pensamento é o papel da amígdala na resposta do medo, sem qualquer referência à memória consciente. No entanto, sob um ponto de vista psicodinâmico, não deve encarar-se o sintoma ansiedade como uma patologia em si mesmo, mas sim como um sinal, evitando que as causas subjacentes para a ansiedade sejam negligenciadas; paralelamente, o objectivo terapêutico não é necessariamente eliminar toda a ansiedade, mas antes aumentar a tolerância à ansiedade, e usá-la como um sinal útil à investigação do conflito subjacente que a criou.

De um ponto de vista diferente, as teorias comportamentais propõem que a ansiedade se trata de uma resposta condicionada a um estímulo ambiental específico. Por outro lado, ainda, as teorias da psicologia existencial apresentam modelos de ansiedade generalizada em que não existe um estímulo específico para a sensação crónica de ansiedade; o conceito central desta hipótese é o de que o sentimento de ansiedade advém da experiência de viver num universo sem finalidade, da percepção de vazio de existência e significado.

A ansiedade tem sido ainda muito investigada do ponto de vista biológico. O sistema nervoso autónomo (SNA) desempenha um papel importante, na medida em que a sua estimulação causa muitos dos sintomas físicos da ansiedade, tanto cardiovasculares como respiratórios, musculares e gastrointestinais. Em alguns doentes com perturbações de ansiedade, em especial com perturbação de pânico, o SNA apresenta um tónus simpático aumentado, adaptando-se de forma lenta a estímulos repetidos e podendo responder de forma excessiva a estímulos moderados [1].

No que toca à neuroanatomia das perturbações de ansiedade, os estudos de neuroimagem têm sido de enorme valor. Há evidência de que estruturas límbicas e

subcorticais, em particular a amígdala e o córtex insular, intervêm na vigilância automática e detecção de sinais de ameaça e que sua actividade se encontra aumentada nas perturbações ansiosas, levando à detecção excessiva ou facilitada desses sinais. Também diversas regiões corticais estão implicadas no controlo da atenção e dos mecanismos reguladores de emoção; a disfunção destas áreas está relacionada com a dificuldade em determinar se um estímulo é ou não seguro, e em direccionar ou não a atenção, de forma adaptativa, para a ameaça [3].

Vários estudos genéticos têm sido feitos nesta área, evidenciando que há um componente genético que determina, em parte, o desenvolvimento de perturbações de ansiedade e que a hereditariedade é reconhecida como um factor predisponente. Quase metade de todos os indivíduos com perturbação de pânico têm pelo menos um familiar afectado [4]; existe uma tendência semelhante para as outras entidades deste grupo, embora não com números tão expressivos [1]. Embora se tenha verificado a importante contribuição da genética para a vulnerabilidade e predisposição para patologia ansiosa, sabe-se que os eventos traumáticos experienciados ao longo da vida, em conjunto com o stress, são também muito importantes do ponto de vista etiológico; assim, a ansiedade é um exemplo importante de como factores genéticos e ambientais se relacionam na génese de patologia psiquiátrica.

A Hiper mobilidade Articular

A hiper mobilidade articular (HA) define-se como um aumento da amplitude dos movimentos articulares [5], e é a principal característica comum das chamadas doenças hereditárias do tecido conjuntivo (DHTC). Deste grupo, em que se incluem a síndrome de Ehlers-Danlos, a síndrome de Marfan, a síndrome de hiper mobilidade articular (SHA) é a entidade mais frequente e também a menos severa. Actualmente considera-se clinicamente indistinta – senão mesmo idêntica – da síndrome de Ehlers-Danlos tipo III (ou tipo hiper móvel) [6].

A SHA, descrita pela primeira vez em 1957 por Jaume Rotés, era originalmente vista como a presença de sintomas músculo-esqueléticos associados a laxidão articular em indivíduos, de resto, saudáveis [7]. Desde então, o conhecimento desta patologia tem evoluído largamente, sendo hoje ponto assente que a SHA se estende muito além do sistema locomotor.

A HA é em grande parte determinada geneticamente, como demonstrado num estudo efectuado numa população de gémeas [8], e pela diferente prevalência em populações geográficas distintas (mais frequente em asiáticos e afro-caribenhos). O seu padrão de hereditariedade ainda não foi concretamente determinado, embora estudos observacionais apontem para que se trate de um padrão dominante com penetrância variável. Também não são ainda conhecidas anomalias estruturais no colagénio ou mutações em enzimas associadas a esta proteína que justifiquem as manifestações da SHA.

A epidemiologia desta síndrome é ainda largamente desconhecida, havendo poucos estudos efectuados nesta área. Considera-se que a HA por si só está presente em 10 a 15% da população geral sendo, tal como a SHA, três vezes mais frequente no sexo feminino [9]. Desconhece-se a prevalência da SHA na população geral, havendo no entanto estudos que demonstrem que é muito elevada em doentes reumatológicos, podendo ultrapassar os 40% nestas populações [5].

Frequentemente, os doentes com SHA não são diagnosticados [10], quer seja por desconhecimento por parte do médico face a esta entidade, quer por desvalorização da mesma, o que pode traduzir-se em consequências nefastas para o doente: diagnósticos incorrectos, como de hipocondria ou perturbação de somatização, ou terapêuticas inadequadas.

Como é, então, feito o diagnóstico?

O diagnóstico é inteiramente clínico, uma vez que não são conhecidos marcadores biológicos ou imagiológicos da doença. No sistema músculo-esquelético, a síndrome pode manifestar-se de diversas formas, desde lesões dos tecidos moles de qualquer localização,

afectando tendões, enteses, ligamentos, músculos ou a própria articulação; instabilidade articular crónica, com luxações e subluxações; dor crónica não inflamatória axial ou das articulações periféricas; alterações secundárias espondilóticas ou do tipo osteoartrose. É típico o aumento da intensidade da dor ao longo da vida, e a perda de função, por descondicionamento muscular resultante da cinesiofobia (evicção de movimentos que podem ser dolorosos).

Para além do sistema locomotor, há frequentemente atingimento da pele, com diminuição da espessura da derme, aumento da elasticidade cutânea, estrias e compromisso da cicatrização; estão também descritas complicações viscerais decorrentes da fraqueza de estruturas de suporte, como hérnias do hiato ou da parede abdominal, varizes dos membros inferiores ou, em fases mais avançadas da vida, prolapso rectal ou uterino, rectocelo ou cistocelo. O prolapso da válvula mitral ou pneumotórax espontâneo são manifestações raras [5].

Outra componente desta síndrome, considerada até por alguns autores como uma das principais, é a dismotilidade do sistema gastrointestinal [11], que se traduz por queixas como dispepsia, refluxo gastroesofágico, meteorismo, dor abdominal, obstipação e diarreia [12].

A fadiga é uma queixa muito frequente nos indivíduos com SHA e parece ser de etiologia multifactorial, incluindo-se nas possíveis causas a dor crónica, fraqueza muscular, malabsorção intestinal, sono não reparador, uso excessivo de analgésicos e ansiedade ou depressão reactivas [13]. Além disso, sintomas relacionados com o SNA, como lipotímia, síncope e palpitações, são comuns, sugerindo que a disautonomia pode ser uma componente extra articular desta síndrome [14], e contribuir também para a fadiga nestes doentes [13].

A HA é comprovada, mais frequentemente, recorrendo à escala de Beighton, um score de 9 pontos introduzido na clínica em 1973 [15] (Ver Anexo A, Anexo B). No entanto este é um sistema de tudo ou nada, que não oferece uma classificação de gravidade e que, por se focar apenas em cinco áreas do corpo, pode não detectar hipermobilidade em

determinados indivíduos afectados. Além disso, não permite diagnosticar a síndrome de hiper mobilidade articular visto não incluir quaisquer sintomas.

Assim, para o diagnóstico da SHA os critérios utilizados são os critérios de Brighton [16] (Ver Anexo C), que compreendem critérios major e minor, incorporando por um lado a escala de Brighton e, por outro, algumas das manifestações principais da doença.

A abordagem terapêutica ideal a esta patologia é multidisciplinar, incluindo não só fármacos analgésicos e anti-inflamatórios mas também intervenções não-farmacológicas como fisioterapia, terapia cognitivo-comportamental e terapia ocupacional. É ainda essencial o reconhecimento das manifestações extra-articulares que necessitem de intervenção especializada, no sentido de referenciar estes indivíduos a outros especialistas sempre que necessário [5, 13].

Associação entre a SHA e as Perturbações de Ansiedade

A associação entre a SHA e ansiedade foi descrita pela primeira vez por Antoni Bulbena e os seus colaboradores em 1988 [17], após se terem apercebido, na sua prática clínica, de que a coexistência das duas era frequente [18]. Desenvolveram então o primeiro estudo de caso-controlo nesta área, num grupo de 114 casos de SHA e 59 controlos, que publicaram em 1993 [19]. Observaram uma elevada prevalência de perturbação de ansiedade nos indivíduos com SHA (70%) comparativamente com o grupo controlo (20%), sendo as correlações mais significativas com a perturbação de pânico ou agorafobia (OR 4.12) e fobia específica (OR 3.03).

Mais tarde, o mesmo grupo desenvolveu o estudo “inverso”, ou seja, investigaram a prevalência de SHA em doentes com perturbações de ansiedade. Incluíram na amostra 99 indivíduos com perturbação de pânico e/ou agorafobia recém-diagnosticados e 163

controles (99 de uma clínica psiquiátrica e 64 doentes médicos). A prevalência de SHA foi significativamente superior no grupo dos indivíduos com perturbação de pânico/agorafobia (67.7%) comparativamente com os controles (10.1% nos doentes psiquiátricos e 12.5% nos doentes médicos). Neste estudo, os indivíduos com estas perturbações de ansiedade tinham uma probabilidade 16 vezes superior de ter síndrome de hiper mobilidade articular [20].

Desde então, vários estudos têm vindo a reforçar a validade desta associação. Uma meta-análise recente [21], incluindo 3956 participantes (1006 indivíduos com SHA e 2951 controles sem a síndrome) de 14 publicações analisou a prevalência e gravidade de perturbações de ansiedade em pessoas com SHA. Relataram uma probabilidade quatro vezes superior de sofrer de ansiedade em indivíduos com SHA comparativamente com os controles, e ainda que a gravidade dos sintomas de ansiedade era superior nesse grupo.

Também alguns trabalhos efectuados em populações não clínicas têm demonstrado esta associação. Num estudo [22] com 1305 indivíduos da população geral observou-se que os sujeitos com HA tinham uma probabilidade significativamente superior de ter perturbação de pânico (OR 8.19, IC 95% de 3.41-19.67), agorafobia (OR 5.89, IC 95% de 2.98-11.66) e fobia social (OR 7.79, IC 95% de 2.44-24.85), não se encontrando risco aumentado para fobia específica, perturbação obsessivo-compulsiva ou perturbação de ansiedade generalizada isoladamente. Outro estudo, desenvolvido pelo mesmo grupo, estudou uma amostra de 526 trabalhadores numa empresa de serviços de consultadoria legal e auditoria, após excluir aqueles com patologia articular ou perturbações de ansiedade diagnosticadas, e ainda os que se encontrassem medicados com fármacos ansiolíticos. Observaram que os indivíduos com HA tinham scores mais elevados de ansiedade-traço que os não hipermóveis, não se verificando diferenças significativas entre os dois grupos no que respeitou aos scores de ansiedade-estado [23].

Alguns grupos dedicaram-se também ao estudo da relação entre a SHA e o medo. Um estudo de 2006 numa amostra de uma população não clínica propôs-se a analisar se a ocorrência de determinados medos era mais frequente em indivíduos com SHA, recorrendo a uma versão modificada do inventário de medos *Fear Survey Schedule*. A prevalência de

SHA na amostra foi de 13.9%, sendo três vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens. Este trabalho documentou uma frequência e intensidade dos medos significativamente superiores no grupo dos indivíduos hipermóveis [24]. Outro estudo, efectuado numa amostra de uma população de estudantes, também não clínica, obteve resultados semelhantes [25].

Porém, alguns estudos não demonstraram esta associação. Um grupo de investigadores não encontrou diferença significativa na prevalência de HA entre indivíduos com perturbação de pânico e controlos saudáveis [26]. Outro trabalho, publicado em 2004, determinou a prevalência de SHA em três grupos: indivíduos com perturbação de pânico e prolapso da válvula mitral (PVM) (59.5%), indivíduos com perturbação de pânico mas sem PVM (42.9%) e um grupo controlo, com indivíduos com PVM e sem qualquer patologia psiquiátrica (52.6%). Não foi encontrada diferença significativa na prevalência de SHA entre os diferentes grupos. Como possível explicação, tendo em conta a elevada prevalência da síndrome no grupo controlo, os autores sugerem que o PVM afecta a prevalência de SHA [27]. Por fim, um trabalho mais recente não encontrou significativa diferença na prevalência de perturbações de ansiedade entre indivíduos com SHA e controlos saudáveis [28].

Uma possível limitação à interpretação destes resultados é o facto de a maioria dos estudos ter sido realizada em populações europeias. Seria determinante investigar se esta associação se verifica de forma uniforme em populações distintas ou se há algum padrão de diversidade geográfica.

Perante a forte evidência de que existe de facto uma associação entre a síndrome de hipermobilidade articular e as perturbações de ansiedade, particularmente a perturbação de pânico, agorafobia e fobia específica, várias hipóteses têm sido colocadas na tentativa de explicar o porquê desta relação.

Genética

Dada a forte hereditariedade que se verifica quer nas perturbações de ansiedade, quer na SHA, uma hipótese possível seria de que ambas as condições tivessem uma base genética em comum. Sob esta premissa, Gratacòs e colaboradores propuseram-se a estudar as bases moleculares da co-ocorrência das perturbações de pânico e fóbicas e da hiper mobilidade articular [29]. Através de estudos citogenéticos em famílias de uma população espanhola com diversos membros afectados por uma ou mais destas patologias identificaram uma anomalia no cromossoma 15 que caracterizaram através de diferentes tipos de análise molecular: tratava-se de uma duplicação intersticial em 15q-24-26, onde estão contidos cerca de 60 genes, denominada DUP25. Na sua amostra, 90% dos indivíduos diagnosticados com uma ou mais perturbações de ansiedade apresentavam esta duplicação; mais ainda, todos os sujeitos com perturbação de pânico, com ou sem agorafobia associada, eram portadores da DUP25. Por outro lado, a duplicação foi encontrada em 87% dos indivíduos com HA. Pesquisaram esta duplicação em três grupos de controlo distintos, variando a sua prevalência entre os 6 e os 9%. Replicaram ainda estes resultados numa amostra de 70 indivíduos sem relação de parentesco diagnosticados com perturbação de pânico/agorafobia, dos quais 68 apresentavam a dita duplicação, contrastando com apenas 14 das 189 amostras controlo positivas para a DUP25 ($X^2=185.9$, $p<0.0001$).

O padrão de hereditariedade parece ser não Mendeliano, e foi ainda documentada a penetrância incompleta desta duplicação, sendo de 37% para a perturbação de pânico (com ou sem agorafobia associada), 40% para a fobia social, 48% para a fobia específica e 63% para a hiper mobilidade articular; no total, 20% dos indivíduos com a DUP25 não apresentavam qualquer fenótipo de ansiedade. Os autores propõem que esta penetrância incompleta, por um lado, se possa dever a factores não genéticos (idade, sexo, factores ambientais) que modulem o efeito da DUP25 e, por outro, que esta duplicação seja um factor de susceptibilidade que se traduz em doença clínica dependendo da acção de outros genes. Defendem ainda que o mosaïcismo pode ser uma explicação para a variabilidade clínica das patologias em causa.

Porém, nenhum outro estudo conseguiu até hoje replicar estes resultados: vários grupos tentaram encontrar esta duplicação quer em doentes com perturbações de ansiedade [30–33], quer em controlos saudáveis [30–32, 34–36], e até mesmo em linhagens celulares em que Gratacòs e os seus colaboradores tinham detectado a DUP25 [31, 32, 34–36], sem sucesso. É difícil encontrar uma explicação para tamanha discrepância entre resultados, mas foram colocadas algumas hipóteses. Por um lado, tendo em conta que no trabalho de Gratacòs tanto as famílias, como os casos não familiares e os controlos pertenciam a uma mesma população espanhola, pode tratar-se de uma alteração específica dessa população, eventualmente causada por um fenómeno de “efeito fundador”[33]; por outro, o fenómeno pode explicar-se por diferenças nas técnicas utilizadas na análise citogenética [33]. No entanto, é possível que a DUP25 não passe de um artefacto experimental [32, 35].

A confirmação da existência desta duplicação, ou a descoberta de outra alteração genética causadora destas entidades, teria um enorme impacto na clínica, na medida em que possibilitaria um diagnóstico por meio de testes genéticos ou até mesmo terapêutica dirigida às alterações moleculares responsáveis pela doença [37].

Disautonomia

Como já foi referido, são bastante comuns na síndrome de hiper mobilidade articular sintomas relacionados com o sistema nervoso autónomo, como síncope, palpitações, fadiga ou intolerância ao calor, o que aponta para a possibilidade de esta síndrome incluir algum tipo de disfunção autonómica. Com o objectivo de testar esta premissa, Gazit e os seus colaboradores [14] desenvolveram um estudo em 48 indivíduos com SHA e 30 controlos saudáveis. Todos responderam a um questionário de avaliação de sintomas autonómicos e, posteriormente, 27 dos hiper móveis e 21 controlos foram submetidos a testes de avaliação da função autonómica (testes de ortostatismo, de função vagal vascular e simpática, capacidade de resposta dos adrenorreceptores e ainda níveis de catecolaminas). Todos os doentes referiam ter sintomas do foro autonómico como pré-síncope, palpitações e

desconforto torácico, fadiga e intolerância ao calor, e todos tinham tido nos últimos 6 meses cinco ou mais episódios de sintomas relacionados com o ortostatismo, o que só se verificou em 10% dos controlos ($p < 0.001$).

A descida significativa da pressão arterial com o ortostatismo foi um achado comum nos indivíduos com SHA, o que justifica os frequentes sintomas de hipoperfusão cerebral; no entanto apenas 22% dos doentes apresentavam critérios para hipotensão ortostática (redução mantida de pelo menos 20mmHg na tensão arterial sistólica ou de 10mmHg na tensão arterial diastólica após 3 minutos de ortostatismo [38]). Ainda assim, vários sujeitos com síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO) manifestaram este tipo de sintomas, sem uma descida significativa da pressão arterial. A STPO define-se como uma subida mantida da frequência cardíaca de ≥ 30 batimentos por minuto após 10 minutos de ortostatismo [38].

De Wandele e colaboradores conduziram um estudo com o objectivo de averiguar qual a causa da disautonomia na SHA, e concluíram que se trata provavelmente de um fenómeno de etiologia multifactorial [39]. Perante as suas observações, apontaram como um dos principais mecanismos subjacentes a neuropatia periférica: muitos dos sujeitos do estudo apresentavam sintomatologia sensitiva neuropática, vasoconstricção simpática insuficiente em resposta à manobra de valsalva e teste de *tilt* e ainda diminuição da sudorese reflexa. Esta neuropatia pode também explicar a STPO através da diminuição da vasoconstricção em resposta ao ortostatismo, produzindo-se uma taquicardia compensatória.

Outra hipótese, já proposta por Gazit e colaboradores em 2003, é a acumulação exagerada de sangue nos vasos dos membros inferiores com o ortostatismo, causada por uma provável maior distensibilidade vascular. Os resultados obtidos pelo grupo de De Wandele suportam esta hipótese, visto terem observado que parâmetros que reflectem laxidão do colagénio, como a elasticidade cutânea e o score de Beighton, se relacionavam com uma maior vasodilatação, com diminuição da pressão arterial, e maior frequência cardíaca. Além disso, identificaram a elasticidade cutânea como sendo o mais importante preditor da gravidade da disfunção autonómica.

Finalmente, os autores propõem que a dor possa também contribuir para esta disautonomia: episódios de dor intensa podem desencadear excitação simpática; esta excitação simpática, no caso de ser excessiva ou repetida, pode levar a um estado hiperadrenérgico, contribuindo para a disfunção do SNA.

Mas qual a importância da disautonomia na relação entre a hiper mobilidade articular e a ansiedade?

Por um lado, os sintomas disautonómicos da SHA, em particular os relacionados com o ortostatismo, além de serem muito prevalentes, têm um marcado impacto negativo na qualidade de vida dos doentes [40], o que por si só leva a stress psicológico. Por outro lado, é de notar que alguns destes sintomas de disfunção autonómica, como as palpitações, desconforto torácico ou pré-síncope, são comuns a algumas das queixas físicas de doentes ansiosos, nomeadamente com perturbação de pânico [41].

Além disso, existe evidência de que alguns indivíduos com perturbações de ansiedade, em particular perturbação de pânico, têm igualmente alguma disfunção do sistema nervoso autónomo, na medida em que apresentam tónus simpático aumentado, com adaptação lenta a estímulos repetidos e resposta excessiva a estimulação moderada [1]. A forma como estes estados corporais de excitação simpática são percebidos e interpretados pelo indivíduo são determinantes na génese de um estado de ansiedade [42]. A interocepção é um ponto chave neste processo.

Interocepção

Toda a informação sensorial que adquirimos traduz-se em três tipos diferentes de sensibilidade: a sensibilidade exteroceptiva, referente à informação sensorial proveniente do exterior, como estímulos visuais, auditivos ou tácteis; a sensibilidade proprioceptiva, da posição corporal e tensão ou movimento muscular; e a sensibilidade interoceptiva, relativa

à informação sensorial sobre o estado dos órgãos viscerais. Esta informação sensorial, adquirida por receptores denominados interoceptores, é continuamente transmitida ao sistema nervoso central; embora a maioria atinja apenas circuitos reflexos na medula ou tronco cerebral, alguma pode tornar-se numa percepção consciente, no caso de exceder um determinado limiar “normal” (por exemplo, a percepção de febre perante uma temperatura corporal demasiado elevada, ou uma frequência cardíaca ou pressão arterial extremamente elevadas serem percebidas como desagradáveis) [43].

Segundo Garfinkel e colaboradores [44], a interocepção pode dividir-se em três dimensões distintas:

- O senso interoceptivo (*interoceptive sensibility*), que é a tendência para estar focado internamente e ter crenças acerca dos seus estados corporais baseadas em percepções subjectivas – por exemplo: “Até que ponto acredita que detecta sensações corporais internas e se foca nisso?” – geralmente avaliado recorrendo a questionários;
- A sensibilidade interoceptiva (*interoceptive sensitivity*), ou seja, a precisão objectiva com que se detectam sensações corporais – por exemplo: “Consegue referir com precisão quando o seu coração bate?” – tipicamente avaliada recorrendo a tarefas de detecção de batimentos cardíacos;
- A consciência interoceptiva (*interoceptive awareness*), definida como a consciência metacognitiva da sensibilidade interoceptiva – por exemplo: “Sabe se está a medir a sua frequência cardíaca correcta ou incorrectamente?” – avaliada através de questionários de índices de confiança no seu desempenho em provas de sensibilidade interoceptiva [45].

Inúmeros trabalhos têm documentado uma maior sensibilidade interoceptiva em indivíduos ansiosos. Indivíduos com maior sensibilidade ansiosa (crença de que os sintomas de ansiedade são perigosos e medo desses sintomas), mesmo sem doença clínica, têm tendencialmente melhores desempenhos em tarefas de detecção de batimentos cardíacos. Paralelamente, o mesmo se verificou em vários estudos para a perturbação de pânico. Esta sensibilidade interoceptiva aumentada parece não ser exclusiva da perturbação de pânico, existindo também em indivíduos com perturbação de ansiedade generalizada, fobia específica ou fobia social, não sendo a evidência, porém, tão forte nestes casos [46].

Segundo o modelo psicofisiológico da ansiedade, inicialmente desenvolvido por Clark [47], interpretações catastróficas incorrectas de sensações corporais, particularmente as que estão envolvidas em estados de ansiedade (palpitações, dispneia, tonturas, etc.) são centrais na ansiedade patológica, na medida em que geram um estado de ansiedade que por sua vez amplifica mais ainda os sintomas físicos. É este processo que ao se transformar num ciclo vicioso culmina numa crise de pânico. Assim, o aumento da sensibilidade interoceptiva pode aumentar a vulnerabilidade às perturbações ansiosas ao amplificar a base perceptual para estas interpretações catastróficas [46].

Mallorquí-Bagué e os seus colaboradores [42] propuseram, à luz destas novas evidências, um novo modelo de ansiedade (Figura 1).

Este modelo foca-se nos processos de interacção mente-corpo que se presume que alimentem o desenvolvimento e a manutenção da ansiedade e da sintomatologia somática. Descreve que tanto a expressão corporal de emoções (por exemplo, respostas de excitação autonómica que ocorrem de forma inconsciente) como o conhecimento dessa expressão corporal (cognições que moldam a percepção e interpretação dos estados corporais de excitação) são de extrema importância na expressão de ansiedade e sintomas somáticos.

O *mismatch*, ou desajuste, exacerbado entre o estado corporal real (*actual body state*) e, por um lado, as expectativas cognitivas e, por outro, a interpretação dos sintomas somáticos pode desencadear e intensificar ansiedade aguda em perturbações de pânico, ansiedade social, hipocondria e outras relacionadas.

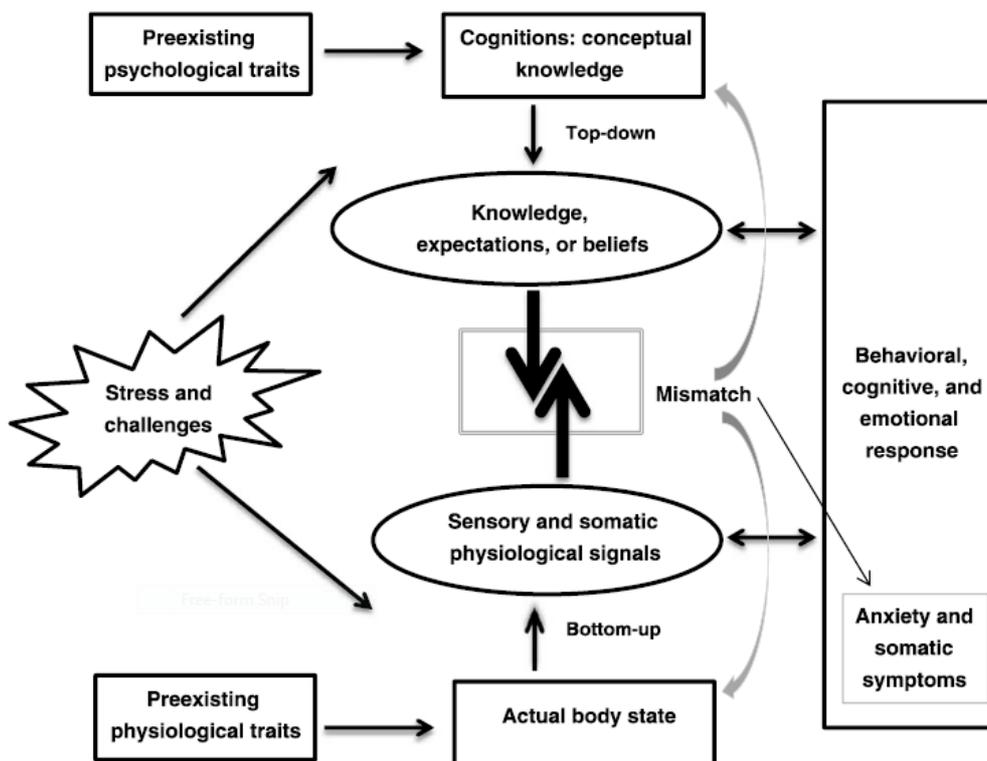


Figura 1 – Modelo de interação mente-corpo: presumidos processos subjacentes ao desenvolvimento e manutenção de ansiedade e sintomas somáticos. *Mallorquí-Bagué N, Bulbena A, Pailhez G, et al (2015) Mind-Body Interactions in Anxiety and Somatic Symptoms. Harv Rev Psychiatry 24:53–60.*

Neste contexto, a capacidade do indivíduo avaliar os seus próprios pensamentos é muito relevante – trata-se da metacognição, “pensar sobre o pensamento” – e implica conhecimento e autorregulação da própria actividade cognitiva. A própria metacognição pode ser fonte de maladaptação (por exemplo, se o indivíduo crê que a preocupação perserverante vai resolver ou controlar a ansiedade, quando na realidade aumenta ainda mais os pensamentos de preocupação e alimenta ainda mais a ansiedade). No entanto, uma metacognição adaptativa pode ajudar a regular o *mismatch* entre o estado corporal e as expectativas cognitivas, e é um importante alvo terapêutico.

Essencial neste modelo é a integração de processos *bottom-up* e *top-down*, em que o fluxo de informação ocorre não só do corpo para o cérebro mas também no sentido inverso.

É fulcral a interdependência entre sinais corporais e crenças ou expectativas que se expressam por emoções e cognições que podem ser adaptativas ou patológicas.

Adicionalmente, nestes processos *bottom-up* e *top-down* estão incorporados estados e traços individuais pré-existentes e que podem constituir factores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de perturbações de ansiedade. Exemplos são a ansiedade-traço e a sensibilidade interoceptiva, o que vai de encontro ao previamente exposto, de que a interocepção tem um papel importante na génese de sintomas de ansiedade.

Deste modo, é relevante reflectir sobre o papel que pode ter a SHA na ansiedade segundo este novo modelo.

Como já exposto, são extremamente prevalentes os sintomas autonómicos em indivíduos com SHA, dos quais os relacionados com o ortostatismo e a consequente resposta cardíaca aumentada estão entre os mais relevantes. Por sua vez, este aumento da reactividade cardiovascular pode resultar num aumento da sensibilidade interoceptiva [48], e está de facto demonstrado que em indivíduos com SHA esta sensibilidade é maior [49].

Assim, a síndrome de hiper mobilidade articular compreende dois factores importantíssimos segundo o modelo de ansiedade acima exposto: a disfunção autonómica e a sensibilidade interoceptiva aumentada, que em conjunto se incluem nos traços corporais pré-existentes levando a um estado de excitação somática que amplifica a base perceptual para eventuais interpretações catastróficas geradoras de ansiedade.

Estudos de Neuroimagem

Nos últimos anos têm surgido vários estudos de neuroimagem incidindo sobre as temáticas da hiper mobilidade articular, ansiedade e interocepção e que têm ajudado a esclarecer esta relação.

Um estudo de ressonância magnética funcional, com recurso a tarefas de detecção de batimentos cardíacos, revelou que existe correlação entre a actividade no córtex insular anterior direito e córtex opercular e uma maior precisão interoceptiva, e ainda que o volume de substância cinzenta nesse local é um preditor de maior sensibilidade interoceptiva e de maior consciência interoceptiva subjectiva [50].

Noutro estudo, com 72 voluntários sem qualquer diagnóstico de perturbações ansiosas, dos quais 36 foram classificados como hipermóveis (pontuação ≥ 1 na escala de Beighton), observou-se que o volume da amígdala, bilateralmente, era significativamente superior nos indivíduos hipermóveis. Este estudo reporta ainda nos sujeitos com hipermobilidade uma maior sensibilidade interoceptiva e tendência para maior ansiedade do que no grupo controlo (ambas as variáveis foram avaliadas com recurso a questionários). Este grupo propõe que a amígdala, enquanto estrutura cerebral envolvida no processamento de emoções, possa ser um substrato neural que medeia a associação entre a ansiedade e a hipermobilidade articular [51].

Mais recentemente, outro trabalho [49] replicou esses resultados demonstrando novamente correlação entre a hipermobilidade e a ansiedade-estado e maior sensibilidade interoceptiva; imagiologicamente, relatou maior reactividade no córtex insular dos indivíduos hipermóveis – região cerebral associada a funções interoceptivas e envolvida nos mecanismos de ansiedade, como descrito – perante o processamento de imagens representativas de tristeza e raiva. Estes resultados parecem suportar a relação entre a HA e a presença de sintomas de ansiedade, e que essa relação é mediada por uma sensibilidade interoceptiva aumentada.

Ainda outro estudo de neuroimagem mostrou que em indivíduos hipermóveis, em resposta a imagens de faces expressando tristeza, havia maior actividade cerebral ao nível do hipocampo, estrutura de papel importante na fisiopatologia das perturbações de ansiedade e também na percepção da dor, e conclui que nos indivíduos com HA existe um processamento neural diferencial de informação emocional externa, que pode estar na base da manifestação de ansiedade e sintomas somáticos nestes indivíduos [52].

A Matriz Extra-celular

Perante toda a evidência de psicopatologia e alterações cerebrais estruturais associadas à SHA, tem sido colocado como hipótese que a matriz extra-celular (MEC) possa estar envolvida e ser um elo comum a estas entidades.

Sendo a SHA uma doença do tecido conjuntivo, e afectando tantos órgãos e sistemas distintos, é possível que a alteração do colagénio que está na sua base seja, pelo menos em parte, responsável por alterações no sistema nervoso central (SNC). A MEC desempenha um papel crucial no desenvolvimento do SNC, regulando a plasticidade e homeostasia sináptica ao fornecer um ponto de fixação para as células nervosas e ainda ao servir de fonte de sinalização molecular necessária ao crescimento, actividade, *remodelling* e sobrevivência das células gliais e neuronais.

Assim sendo, uma alteração hereditária da MEC poderia levar ao funcionamento sináptico anormal, conduzindo ao desenvolvimento de patologia neuropsiquiátrica associada a manifestações extra-neurológicas. A tenascina-XB, uma glicoproteína codificada pelo gene TNXB (6p21.33) e que está envolvida na organização e manutenção da estrutura do tecido conjuntivo, tem sido associada à síndrome de Ehlers-Danlos, incluindo o tipo hiper móvel (SHA). Por outro lado, ratinhos sem o gene TNXB mostram mais ansiedade. Adicionalmente, estudos mostraram que a tenascina-XB é expressa nas leptomeninges e plexos coroideus de ratos adultos, e, em primatas, no tecido conjuntivo intersticial e peri-vasos dos plexos coroideus [53]. São necessários mais estudos nesta área no sentido de compreender o real papel da MEC e das suas alterações na fisiopatologia das alterações neuropsiquiátricas associadas à SHA.

O Fenótipo Neuroconjuntivo

Bulbena e os seus colaboradores propuseram recentemente um novo fenótipo que tem como núcleo a associação entre perturbações de ansiedade (particularmente a perturbação de pânico, agorafobia e fobia social) e a SHA e que pretende incluir as diversas

dimensões clínicas que se têm vindo a demonstrar estar relacionadas com estas entidades [18]. Chamaram-lhe fenótipo neuroconjuntivo (*neuroconnective*, no Inglês) (Figura 2). O prefixo “neuro-“ refere-se à base neural da síndrome, que inclui a disfunção do SNA e a interocepção aumentada; dizem tratar-se também de uma homenagem ao conceito de neurose enquanto categoria abrangente que incluía sintomas tanto mentais como físicos ao mesmo nível no século XIX. O afixo “-conjuntivo” faz referência por um lado ao valor da SHA enquanto doença do tecido conjuntivo e, por outro, à conjunção, à conectividade entre sistemas, entre mente e corpo.

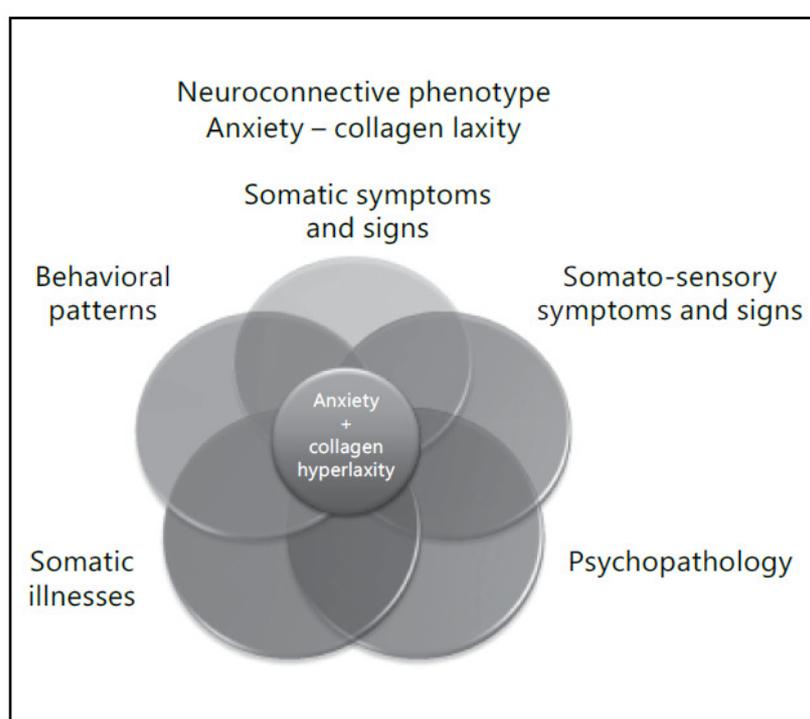


Figura 2 – Diagrama do fenótipo neuroconjuntivo com as cinco componentes em torno do núcleo ansiedade-laxidão do colagénio. *Bulbena A, Pailhez G, Bulbena-Cabré A, et al (2015) Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: Two and a half decades of progress toward a new phenotype. Adv Psychosom Med 34:143–157.*

No núcleo deste modelo encontram-se duas componentes. A primeira, a ansiedade, inclui a presença, ao longo da vida, de pânico, agorafobia ou fobia social ou específica. A segunda é a SHA. Uma característica comum a estas duas entidades é o facto de as duas

frequentemente serem subdiagnosticadas, resultando em atraso ou falha no início de terapêutica apropriada.

Cada uma das restantes cinco dimensões inclui características que podem estar presentes em diferentes graus e com variações individuais.

As dimensões comportamentais são padrões de mecanismos defensivos que se encontram frequentemente no extremo de um contínuo. Incluem luta ou fuga – *fight or flight* – activa (hipervisibilidade) ou passiva (hipovisibilidade), trofotropismo (aumento do apetite, sono, abstinência social e repouso), ergotropismo (diminuição do apetite e do peso, aumento da actividade e agressividade), controlo excessivo (ritualismo, compulsões), adições (álcool e outras não químicas), restrição (evicção de espaços, pessoas, actividades ou procrastinação) e dependência (de pessoas, espaços ou actividades).

Os sintomas somáticos incluem a disautonomia, o somatotipo asténico, esclerótica escura ou azul, equimoses fáceis, eczemas, discinésia esofágica, entorses e luxações, visceroptoses, prolapsos, alergias, dispareunia e alterações da cicatrização.

Os sintomas somatosensoriais incluem sensibilidade olfactiva aumentada (especialmente para odores desagradáveis), dificuldades no contacto visual, sensibilidade a determinados estímulos luminosos, tonturas, suspiros, dispneia, disfagia ou engasgamento, palpitações, dores urológicas e ginecológicas, dor articular (em especial cervical ou lombar) e intolerância ou sensibilidade aumentada ao clima, a fármacos, químicos, quente ou frio.

A psicopatologia compreende exterocepção aumentada, interocepção aumentada, propriocepção aumentada e distorcida, despersonalização, ansiedade antecipatória, elevada confrontação positiva (elevada capacidade para lidar com problemas reais agudos), medo de aniquilação, abandono ou rejeição, amplificação ou exagero, negação ou evicção. Nesta dimensão poderiam incluir-se medos ou fobias, incluindo o medo da medicação (efeitos secundários ou adição) e medo de doenças ou hipocondria, e perturbações do humor (depressão e estados hipomaníacos).

Por fim, na dimensão das doenças somáticas incluem-se a síndrome do intestino irritável, disfunção esofágica, fadiga crónica, fibromialgia, glossodinia, vulvodinia, hipotiroidismo, asma, enxaqueca, disfunção temporomandibular, intolerâncias alimentares e hipersensibilidade a fármacos [18, 54].

Impacto na Clínica

O reconhecimento da associação entre a SHA e as perturbações de ansiedade revela-se decisivo na prática clínica, na medida em que pode levar a novas abordagens de diagnóstico e terapêutica.

Como já referido, tanto a SHA como as perturbações de ansiedade são entidades frequentemente subdiagnosticadas, com conseqüente prejuízo para o doente. Deste modo, não só é importante melhorar a sensibilidade dos profissionais de saúde para cada uma destas patologias por si só, mas principalmente de uma na presença da outra: na abordagem a um indivíduo com SHA, é importante a atenção à sua dimensão mental e a observação cuidadosa nesse sentido com o intuito de avaliar a necessidade de referenciação a um especialista – psicólogo, ou psiquiatra; inclusivamente, podem desenvolver-se no futuro abordagens preventivas de algum tipo de stress psicológico, embora esta visão seja ainda especulativa [53]. O mesmo se aplica inversamente, aumentar a suspeição clínica para a SHA na abordagem a um doente com alguma perturbação ansiosa.

Na realidade, a SHA, mesmo isoladamente, pode frequentemente beneficiar de intervenção psicológica, particularmente de terapia cognitivo-comportamental, pela cronicidade das queixas e forte impacto negativo que tem na qualidade de vida dos indivíduos [55]. Além disso, também uma abordagem familiar pode ser benéfica, considerando o elevado impacto que pode ter a SHA na família do doente, nomeadamente nos filhos, que podem sentir-se ansiosos e inseguros perante o sofrimento dos pais, e com medo de poder vir a desenvolver a doença no futuro. Por outro lado, também o

acompanhamento dos pais, no caso de o doente ser uma criança, pode ser determinante na educação sobre a doença e no apoio à comunicação com os filhos [56].

Assim, na abordagem ao doente com SHA e algum tipo de perturbação de ansiedade, é importante a visão holística da pessoa, tendo em mente a importância da interação mente-corpo, já exposta, e a multiplicidade de dimensões pessoais afectadas, como proposto no fenótipo neuroconjuntivo. Aqui, a abordagem multidisciplinar ganha enorme importância.

Recentemente têm surgido novas abordagens terapêuticas baseadas em *mindfulness*, uma técnica de meditação complexa e multifacetada em que a atenção tem um papel central [57], de visão inovadora sobre a consciência corporal. Naquela é promovida uma maior atenção, consciência e aceitação dos estados corporais, pensamentos e sensações, o que se associa a níveis mais baixos de sofrimento psicológico, nomeadamente de sintomas ansiosos. Ao invés de suprimir ou ignorar os pensamentos disruptivos, estes são notados e aceites, levando à sua compreensão e consciência e permitindo a aplicação de estratégias de *coping* adaptativas que conduzem a uma alteração na percepção dos sinais corporais e sua reinterpretação (de forma não catastrófica). Inclusivamente, parece conduzir a uma melhoria da regulação autonómica [42].

À luz do modelo de interação mente-corpo para a ansiedade, acima exposto, estes resultados parecem regular e reduzir o *mismatch* ao proporcionar uma forma mais adaptativa de interpretar os estados corporais através de processos *top-down*. Sob esta perspectiva, e embora a sensibilidade interoceptiva aumentada seja, como vimos, uma vulnerabilidade para a ansiedade, uma maior consciência interoceptiva pode ser um preditor positivo para a capacidade de regulação emocional, uma vez que a sensibilidade aos sinais somáticos facilita a detecção precoce de stress e aperfeiçoa a regulação adaptativa e o *coping* [42].

Além de ser, evidentemente, benéfica para o condicionamento muscular e melhoria das queixas do sistema locomotor [55], a prática de exercício físico nos indivíduos com SHA tem outras vantagens. Sob esta perspectiva de que a percepção e interpretação dos

sintomas corporais tem valor terapêutico, para estes indivíduos a prática de *yoga* ou outros exercícios semelhantes parece ajudar a manter a coerência somatomotora, atenuando a expressão de sintomas ansiosos [42].

Adicionalmente, a disautonomia, enquanto outro grande componente comum à ansiedade e hipermobilidade, deve ser sempre tida em conta, face ao enorme impacto na qualidade de vida dos indivíduos [40]. Muitas vezes os sintomas autonómicos podem ser melhorados ou até corrigidos com recurso a medidas gerais simples e alterações no estilo de vida. Quando tal não acontece, a referenciação a um especialista é importante para a adopção de medidas terapêuticas mais dirigidas, nomeadamente farmacológicas [58].

Em suma, é importante olhar para estes indivíduos sob uma perspectiva global, recordado que variadíssimas manifestações físicas e mentais podem ocorrer e perturbar a sua qualidade de vida.

O Futuro

O impacto que o conhecimento sobre a associação entre as perturbações de ansiedade e a SHA tem na clínica é, como descrito, importante – mas tem o potencial de se tornar ainda maior no futuro.

Seria essencial, no entanto, primariamente, confirmar se esta associação se verifica de forma global ou se é particular a determinadas populações, em particular europeias – as mais estudadas até agora. Não só pode a associação não se verificar em determinadas populações, como pode expressar-se de forma diferente, já que tanto a ansiedade e o pânico, como a percepção da dor crónica se manifestam de formas diferentes consoante o contexto cultural [21].

A descoberta de um factor genético comum à SHA e a alguma perturbação de ansiedade viria revolucionar a prática clínica nesta área. A investigação incidindo sobre a

duplicação DUP25 parece ter falhado, visto os resultados nunca se terem conseguido replicar; porém, uma descoberta idêntica no futuro poderia significar uma maior facilidade no diagnóstico, através de testes genéticos ou moleculares, dirigidos ao defeito causado por uma eventual alteração genética. Uma maior sensibilidade diagnóstica representaria provavelmente uma melhoria significativa na qualidade de vida de muitos indivíduos subdiagnosticados.

Uma descoberta a este nível poderia ainda proporcionar uma base para o desenvolvimento de novas terapêuticas dirigidas a defeitos moleculares específicos.

Como já exposto anteriormente, a SHA e as perturbações de ansiedade têm em comum o facto de serem com muita frequência subdiagnosticadas, com grande prejuízo para o doente, não só pelo atraso na adequada terapêutica e alívio sintomático, mas também pela sensação de incompreensão pelos profissionais de saúde, que muitas vezes não valorizam as suas queixas. Novos métodos diagnósticos ajudariam, idealmente, no aumento da sensibilidade diagnóstica; ainda assim, provavelmente não seriam suficientes. No futuro, é necessário aumentar o conhecimento e a suspeição clínica para estas síndromes.

O desenvolvimento do fenótipo neuroconjuntivo proposto por Bulbena e colaboradores pode ter um alcance maior do que só na compreensão da associação aqui em estudo. Apesar de ultimamente ter vindo a surgir mais e mais evidência de comorbilidades somáticas associadas a patologia psiquiátrica, não têm surgido classificações que incluam simultaneamente as duas [18]. Esta proposta inovadora, de um novo fenótipo psicossomático, pode abrir portas para que se venham a desenvolver novas classificações de fenótipos semelhantes, com grande impacto na prática clínica.

A associação entre as perturbações de ansiedade e a SHA é um território promissor em termos de investigação futura, pelo elevado impacto na clínica que os resultados de nova pesquisa possam vir a ter, mas também por abrir novas portas para uma maior proximidade entre doenças mentais e médicas.

Conclusão

A evidência acerca da associação entre a SHA e as perturbações de ansiedade tem-se revelado muito forte, embora seja ainda importante verificar se esta relação é transversal às diferentes populações geográficas. Ainda não foi possível encontrar uma explicação unificadora que justifique esta associação e todas as componentes comuns que lhe estão inerentes. Os estudos da genética tem falhado em descobrir um substrato genético comum, embora a forte contribuição da hereditariedade para ambas as patologias continue a motivar a sua procura. Por outro lado, os estudos de neuroimagem têm-se mostrado muito relevantes no esclarecimento do papel da SHA nos mecanismos neurológicos subjacentes à ansiedade. A evidência demonstrou ainda que a disautonomia e a interocepção são elos comuns a ambas as entidades, desempenhando um papel crucial na génese de respostas ansiosas, segundo os novos modelos propostos de ansiedade e da sua relação com a SHA.

Esta é uma área promissora, na medida em que os conhecimentos actuais já permitem modificações positivas na prática clínica, que se poderão revelar ainda maiores com nova pesquisa, novos estudos e novas descobertas.

Agradecimentos

À minha família, hipermóvel e ansiosa, pela inspiração e infindável curiosidade. A ela e aos meus amigos, pelo incessante apoio e infinita paciência.

Aos mentores e professores que a pouco e pouco me despertaram o interesse pela Psiquiatria e Reumatologia.

Ao Professor Doutor Mário Simões, desde o início receptivo às minhas ideias, e até ao fim motivador, pelo constante incentivo, entusiasmo e disponibilidade.

Referências Bibliográficas

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (2015) Anxiety Disorders. In: KAPLAN & SADOCK'S Synopsis of Psychiatry, 11th ed. pp 387–417
2. Almeida J, Xavier M, Cardoso G, et al (2013) Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental - 1.º Relatório. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa
3. Phan KL (2015) Neurobiology and Neuroimaging of Fear and Anxiety Circuitry. In: Intergovernmental Panel on Climate Change (ed) Anxiety Disord. Oxford University Press, Cambridge, pp 33–46
4. Crowe RR (1983) A Family Study of Panic Disorder. Arch Gen Psychiatry 40:1065. doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790090027004
5. Grahame R, Hakim A (2015) Hypermobility Syndrome. In: Rheumatology, Sixth. Mosby/Elsevier, Philadelphia, pp 1724–1727
6. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, et al (2009) 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 Part A 149:2368–2370. doi: 10.1002/ajmg.a.33070
7. Kirk JA, Ansell BM BE (1967) The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. Ann Rheum Dis 26:419–425.
8. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, et al (2004) The genetic epidemiology of joint hypermobility: A population study of female twins. Arthritis Rheum 50:2640–2644. doi: 10.1002/art.20376
9. Bulbena A, Gago J, Pailhez G, et al (2011) Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: A 15-year follow-up cohort study. Gen Hosp Psychiatry 33:363–370. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2011.03.004
10. Ross J, Grahame R (2011) Easily Missed: Joint hypermobility syndrome. BMJ 342:c7167. doi: 10.1136/bmj.c7167
11. Fikree A, Aziz Q, Grahame R (2013) Joint hypermobility syndrome. Rheum Dis Clin North Am 39:419–430. doi: 10.1016/j.rdc.2013.03.003
12. Castori M, Camerota F, Celletti C, et al (2010) Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: A pilot study on 21 patients. Am J Med Genet Part A 152:556–564. doi: 10.1002/ajmg.a.33231
13. Castori M, Morlino S, Celletti C, et al (2012) Management of pain and fatigue in the

joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): Principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet Part A* 158 A:2055–2070. doi: 10.1002/ajmg.a.35483

14. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G (2003) Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med* 115:33–40. doi: 10.1016/S0002-9343(03)00235-3
15. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL (1973) Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 32:413–418. doi: 10.1136/ard.32.5.413
16. Grahame R, Bird HA, Child AH (2000) The Revised (Brighton 1998) Criteria for the diagnosis of Benign Joint Hypermobility Syndrome (BJHS).pdf. *J Reum* 27:1777–9.
17. Bulbena A, Duro JC, Mateo A, et al (1988) JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME AND ANXIETY DISORDERS. *Lancet* 2:694.
18. Bulbena A, Pailhez G, Bulbena-Cabré A, et al (2015) Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: Two and a half decades of progress toward a new phenotype. *Adv Psychosom Med* 34:143–157. doi: 10.1159/000369113
19. Bulbena A, Duro JC, Porta M, et al (1993) Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatry Res* 46:59–68.
20. Martín-Santos R, Bulbena A, Porta M (1998) Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatry* 155:1578–1583.
21. Smith TO, Easton V, Bacon H, et al (2014) The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom)* 53:114–122. doi: 10.1093/rheumatology/ket317
22. Bulbena A, Gago J, Martin Santos R, Berrios GE (2004) Anxiety Disorder & Joint Laxity - A definitive link. *Neurol Psychiatry Brain Res* 11:137–40.
23. Bulbena A, Agulló A, Pailhez G, et al (2004) Is joint hypermobility related to anxiety in a nonclinical population also? *Psychosomatics* 45:432–437. doi: 10.1176/appi.psy.45.5.432
24. Bulbena A, Gago J, Sperry L, Bergé D (2006) The relationship between frequency and intensity of fears and a collagen condition. *Depress Anxiety* 23:412–417. doi: 10.1002/da.20160
25. Pailhez G, Rosado S, Bulbena Cabré A, Bulbena A (2011) Joint hypermobility, fears, and chocolate consumption. *J Nerv Ment Dis* 199:903–6. doi: 10.1097/NMD.0b013e318234a022
26. Benjamin J, Ben-Zion IZ, Dannon P, et al (2001) Lack of association between joint hyperlaxity and, I: Panic disorder, and II: Reactivity to carbon dioxide in healthy

- volunteers. *Hum Psychopharmacol* 16:189–192. doi: 10.1002/hup.234
27. Gulpek D, Bayraktar E, Pirildar Akbay S, et al (2004) Joint hypermobility syndrome and mitral valve prolapse in panic disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 28:969–973. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.05.014
 28. Pasquini M, Celletti C, Berardelli I, et al (2014) Unexpected association between joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and obsessive-compulsive personality disorder. *Rheumatol Int* 34:631–636. doi: 10.1007/s00296-013-2901-2
 29. Gratacòs M, Nadal M, Martín-Santos R, et al (2001) A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell* 106:367–379. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00447-0
 30. Schumacher J, Otte AC, Becker T, et al (2003) No evidence for DUP25 in patients with panic disorder using a quantitative real-time PCR approach. *Hum Genet* 114:115–117. doi: 10.1007/s00439-003-1022-5
 31. Tabiner M, Youings S, Dennis N, et al (2003) Failure to find DUP25 in patients with anxiety disorders, in control individuals, or in previously reported positive control cell lines. *Am J Hum Genet* 72:535–538. doi: 10.1086/367777
 32. Zhu G, Bartsch O, Skrypnik C, et al (2004) Failure to detect DUP25 in lymphoblastoid cells derived from patients with panic disorder and control individuals representing European and American populations. *Eur J Hum Genet* 12:505–8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201181
 33. Henrichsen CN, Delorme R, Boucherie M, et al (2004) No association between DUP25 and anxiety disorders. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 128:80–83. doi: 10.1002/ajmg.b.30037
 34. Vermeulen SJ, Menten B, De Bie S, et al (2004) DUP25 remains unconfirmed. *Am J Med Genet A* 131:320–321. doi: 10.1002/ajmg.a.30343
 35. Hollox EJ, Armour J a L (2003) No evidence for DNA copy number change associated with the DUP25 cytogenetic phenotype. *Eur J Hum Genet* 11:911–2. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201074
 36. Weiland Y, Kraus J, Speicher MR (2003) A multicolor FISH assay does not detect DUP25 in control individuals or in reported positive control cells. *Am J Hum Genet* 72:1349–1352. doi: 10.1086/375168
 37. Collier DA (2002) FISH, flexible joints and panic: are anxiety disorders really expressions of instability in the human genome? *Br J Psychiatry* 181:457–459. doi: 10.1192/bjp.181.6.457
 38. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al (2011) Consensus statement on the

definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 21:69–72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5

39. De Wandele I, Rombaut L, Leybaert L, et al (2014) Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 44:93–100. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.006
40. De Wandele I, Calders P, Peersman W, et al (2014) Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: A comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Semin Arthritis Rheum* 44:353–361. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.013
41. Bulbena A, Pailhez G, Gago J (2004) “Connective tissue” between panic disorder and dysautonomia. *Am J Med* 116:783. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.032
42. Mallorquí-Bagué N, Bulbena A, Pailhez G, et al (2015) Mind-Body Interactions in Anxiety and Somatic Symptoms. *Harv Rev Psychiatry* 24:53–60. doi: 10.1097/HRP.000000000000085
43. Schulz A (2015) Interoception. In: *Int. Encycl. Soc. Behav. Sci., Second.* pp 614–620
44. Garfinkel SN, Critchley HD (2013) Interoception, emotion and brain: new insights link internal physiology to social behaviour. Commentary on: “Anterior insular cortex mediates bodily sensibility and social anxiety” by Terasawa et al. (2012). *Soc Cogn Affect Neurosci* 8:231–234. doi: 10.1093/scan/nss140
45. Garfinkel SN, Seth AK, Barrett AB, et al (2015) Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol Psychol* 104:65–74. doi: 10.1016/j.biopsycho.2014.11.004
46. Domschke K, Stevens S, Pfleiderer B, Gerlach AL (2010) Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: An overview and integration of neurobiological findings. *Clin Psychol Rev* 30:1–11. doi: 10.1016/j.cpr.2009.08.008
47. Clark DM (1986) A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 24:461–470. doi: 10.1016/0005-7967(86)90011-2
48. Pollatos O, Herbert BM, Matthias E, Schandry R (2007) Heart rate response after emotional picture presentation is modulated by interoceptive awareness. *Int J Psychophysiol* 63:117–124. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2006.09.003
49. Mallorquí-Bagué N, Garfinkel SN, Engels M, et al (2014) Neuroimaging and psychophysiological investigation of the link between anxiety, enhanced affective reactivity and interoception in people with joint hypermobility. *Front Psychol* 5:1162. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01162
50. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, et al (2004) Neural systems supporting

interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 7:189–195. doi: 10.1038/nn1176

51. Eccles JA, Beacher FDC, Gray MA, et al (2012) Brain structure and joint hypermobility: Relevance to the expression of psychiatric symptoms. *Br J Psychiatry* 200:508–509. doi: 10.1192/bjp.bp.111.092460
52. Mallorquí-Bagué N, Bulbena A, Roé-Vellvé N, et al (2015) Emotion processing in joint hypermobility: A potential link to the neural bases of anxiety and related somatic symptoms in collagen anomalies. *Eur Psychiatry* 30:454–458. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.01.004
53. Sinibaldi L, Ursini G, Castori M (2015) Psychopathological manifestations of joint hypermobility and joint hypermobility syndrome/ Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: The link between connective tissue and psychological distress revised. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 169:97–106. doi: 10.1002/ajmg.c.31430
54. Baeza-Velasco C, Bulbena A, Pailhez G, et al (2015) Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: Psychological considerations. *J Readapt Medecale* 36:78–84. doi: 10.1016/j.jrm.2015.09.004
55. Grahame R, Kazkaz H (2014) The rheumatological heritable disorders of connective tissue. *Med (United Kingdom)* 42:275–278. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.02.005
56. Baeza-Velasco C, Gély-Nargeot MC, Vilarrasa AB, Bravo JF (2011) Joint hypermobility syndrome: Problems that require psychological intervention. *Rheumatol Int* 31:1131–1136. doi: 10.1007/s00296-011-1839-5
57. Parkin L, Morgan R, Rosselli A, et al (2014) Exploring the Relationship Between Mindfulness and Cardiac Perception. *Mindfulness (N Y)* 5:298–313. doi: 10.1007/s12671-012-0181-7
58. Mathias CJ, Low D a., Iodice V, et al (2011) Postural tachycardia syndrome—current experience and concepts. *Nat Rev Neurol* 8:22–34. doi: 10.1038/nrneurol.2011.187

ANEXOS

ANEXO A – Escala de Beighton

Escala de Hiper mobilidade de Beighton				
Capacidade para:		Direita		Esquerda
1	Dorsiflexão passiva da quinta articulação metacarpo-falângea $\geq 90^\circ$	1		1
2	Aposição passiva do primeiro dedo à face anterior do antebraço ipsilateral	1		1
3	Hiperextensão do cotovelo $\geq 10^\circ$	1		1
4	Hiperextensão do joelho $\geq 10^\circ$	1		1
5	Flexão do tronco que permite apoiar as palmas das mãos no solo sem flectir os joelhos		1	
TOTAL		9		

Beighton P, Solomon L, Soskolne CL (1973) Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis 32:413–418.

ANEXO B – Imagens Ilustrativas da Escala de Beighton



Imagens ilustrativas da aplicação da Escala de Beighton. A - Dorsiflexão passiva da quinta articulação metacarpo-falângea $\geq 90^\circ$; B - Aposição passiva do primeiro dedo à face anterior do antebraço ipsilateral; C - Hiperextensão do cotovelo $\geq 10^\circ$; D - Hiperextensão do joelho $\geq 10^\circ$; E - Flexão do tronco com apoio das palmas das mãos no solo sem flectir os joelhos. Ross J, Grahame R (2011) *Easily Missed: Joint hypermobility syndrome. BMJ* 342:c7167.

ANEXO C – Critérios de Brighton para a Classificação da SHA

Critérios Major

1. Pontuação na escala de Beighton de 4/9 ou superior (actualmente ou no passado)
2. Artralgia de duração superior a três meses em quatro ou mais articulações

Critérios Minor

1. Pontuação na escala de Beighton de 1, 2 ou 3/9 (0, 1, 2 ou 3 se mais de 50 anos de idade)
2. Artralgia em uma a três articulações, ou dores nas costas, ou espondilose, espondilólise/espondilolistese
3. Luxação em mais de uma articulação, ou numa articulação em mais do que uma ocasião
4. Três ou mais lesões em tecidos moles (p. ex., epicondilite, tenossinovite, bursite)
5. Hábito marfanoide (alto, magro, rácio envergadura do braço/altura > 1,03; rácio segmento superior/segmento inferior < 0,89, aracnodactilia)
6. Alterações cutâneas: estrias, hiperextensibilidade, pele fina ou com cicatrização anormal
7. Sinais oculares: pálpebras caídas ou miopia ou inclinação antimongolóide da fenda palpebral
8. Varizes ou hérnias ou prolapso uterino/retal

A SHA é diagnosticada na presença de:

- 2 critérios major ou
- 1 critério major e 2 minor ou
- 4 critérios minor.

Dois critérios minor são suficientes se houver um familiar de primeiro grau inequivocamente afectado.

O diagnóstico de SHA é excluído na presença de síndrome de Marfan ou síndrome de Ehlers-Danlos (excepto o tipo III ou hipermóvel).

Grahame R, Bird HA, Child AH (2000) The Revised (Brighton 1998) Criteria for the diagnosis of Benign Joint Hypermobility Syndrome (BJHS) J Reum 27:1777–9.