Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(Supl1):S53-S68



Revista Brasileira de Psiquiatria
RBPPsychiatry
Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Supplement 1 • June/2012



ARTIGO

Associação entre ansiedade e hipermobilidade articular: uma revisão sistemática

Simone H. Bianchi Sanches,[1] Flávia de Lima Osório,[2] Marc Udina,[3] Rocío Martín-Santos,[4] José Alexandre S. Crippa[2]

[1] Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP-RP), Brasil
[2] Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP, USP-RP; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM, CNPq), Brasil
[3] Departamento de Psiquiatria do Instituto de Neurociências do Hospital de Clínicas, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona; Departamento de Psiquiatria e Psicobiologia Clínica da Universidade de Barcelona, Espanha
[4] Departamento de Psiquiatria do Instituto de Neurociências do Hospital de Clínicas, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona; Departamento de Psiquiatria e Psicobiologia Clínica da Universidade de Barcelona, Espanha; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM, CNPq), Brasil

DESCRITORES:
Ansiedade, Hipermobilidade; Transtorno do Pânico/ Agorafobia; Transtornos de Ansiedade; Metodologia; Síndrome de Hipermobilidade Articular.

Resumo
Introdução: Os transtornos de ansiedade estão frequentemente associados a vários quadros clínicos não psiquiátricos. Dentre os quadros clínicos associados à ansiedade destaca-se a hipermobilidade articular (HA). *Objetivo*: Realizar uma revisão sistemática da associação entre os transtornos de ansiedade e a HA. *Método*: Foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados MEDLINE, PsychINFO, LILACS e SciELO em busca de artigos publicados até dezembro de 2011. Usamos as palavras-chave *anxiety*, *joint* e *hypermobility* e os operadores boolianos. A revisão incluiu artigos que descrevem estudos empíricos sobre a associação entre ansiedade e HA. As listas de referências dos artigos selecionados foram sistematicamente pesquisadas à mão em busca de publicações relevantes para a revisão. *Resultados*: Dezessete artigos foram incluídos na análise e classificados para uma melhor extração dos dados. Encontramos heterogeneidade entre os estudos relacionada à metodologia utilizada. A maioria dos estudos encontrou associação entre as características de ansiedade e HA. Transtorno do pânico com agorafobia foi o transtorno de ansiedade associado à HA em vários estudos. A explicação etiológica da relação entre ansiedade e HA permanece controversa. *Conclusão*: Estudos futuros com amostras maiores de indivíduos da comunidade e de cenários clínicos e estudos longitudinais da associação entre ansiedade e HA e dos mecanismos biológicos subjacentes envolvidos nessa associação são bem-vindos.

Correspondência para: Simone Bianchi Sanches; Av. dos Bandeirantes, 3.900; Hospital das Clínicas, 3º andar; Monte Alegre 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil; Phone: (+55 16) 36022703/36022201 ; E-mail: shbianchi@uol.com.br

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O estado emocional de ansiedade é universal e tem uma importante função adaptativa. Normalmente, esse estado é descrito como uma combinação de sintomas somáticos e sinais subjetivos. Sabe-se que os estados de ansiedade estão presentes em populações não clínicas, o que sugere a existência de um *continuum* entre a população geral e a clínica. A manifestação clínica geralmente consiste de uma ansiedade intensa, não justificada ou proporcional a situações externas, que impõe restrições à vida e angústia subjetiva. Portanto, os casos clínicos apresentam alterações físicas, autonômicas e psicológicas interligadas.[1-3]

Os transtornos de ansiedade são frequentemente associados a várias condições não psiquiátricas.[1,4,5] Essa associação pode ser o resultado de muitos fatores, incluindo as consequências fisiológicas de doenças subjacentes, uma reação psicológica ao fato de estar doente, um efeito secundário do tratamento ou a sobreposição de duas manifestações adversas simultâneas – ansiedade e doença.[6] Entre os transtornos de ansiedade, o pânico e a ansiedade social são descritos como os mais prevalentes. Ambos exigem atenção devido à interferência dos sintomas em diferentes áreas da vida, tais como desempenho no trabalho, desempenho acadêmico e realização das tarefas diárias.[7,8] A presença de comorbidades significativas é outra característica importante desses transtornos.[2,3,9] Além disso, embora os transtornos de ansiedade tenham uma prevalência expressiva, a maioria das pessoas permanece sem diagnóstico ou tratamento apropriado.

Entre as condições clínicas associadas à ansiedade, destaca-se a hipermobilidade articular (HA).[10,11] Essa condição médica é geralmente hereditária, tem um padrão autossômico dominante e está presente em aproximadamente 10%-20% da população geral.[12] Um estudo de gêmeos mostrou que a genética é responsável por no mínimo 70% da variância do fenótipo, e não os fatores ambientais (p. ex., treinamento).[12] A hipermobilidade é caracterizada por uma amplitude dos movimentos das articulações do corpo, aumento da distensibilidade das articulações em movimentos passivos e hipermobilidade em movimento ativo na ausência de doença reumática sistêmica.[13] A HA é mais comum na infância e tende a diminuir com o envelhecimento. A prevalência é maior nas mulheres (o que levanta questões sobre a ainda mal compreendida influência hormonal) e nas populações asiáticas e africanas, com diferenças étnicas sugestivas de variações genéticas.[6,14,15] A HA pode estar associada a múltiplas anomalias orgânicas, tais como o prolapso da válvula mitral (PVM). Ela se associa também a disfunções musculoesqueléticas, possivelmente resultantes da deficiência glicoproteica e de alterações genéticas que afetam a formação de colágeno, o que explicaria a frouxidão tecidual e a vulnerabilidade ao trauma nesses pacientes.[16,17] A dor musculoesquelética é a principal queixa dos pacientes com HA, pois a flexibilidade das articulações tende a exigir maior esforço muscular.

O diagnóstico de HA é geralmente estabelecido usando-se a escala de Beighton com pontuação de nove pontos.[14] De acordo com essa escala, os indivíduos com uma pontuação ≥ 4 são considerados portadores de HA.[15,22,23] A condição é caracterizada pelo exame das cinco áreas do corpo, e cada área recebe uma pontuação de hiperextensão: dedos mínimos, polegares, cotovelos, joelhos e tronco (Tabela 1). Para avaliar a hipermobilidade em áreas do corpo não cobertas pela escala de Beighton, Bulbena *et al*. introduziram e utilizaram uma metodologia semelhante, que aumentou para 10 as áreas do corpo avaliadas.[24] Além dessa avaliação clínica, é importante mencionar a existência de um instrumento de triagem facilmente autoadministrado para avaliar a hipermobilidade, chamado "questionário de cinco partes para identificar hipermobilidade",[25] e que apresenta alta correlação com a escala de Beighton. Esse instrumento também avalia áreas amplas do corpo e considera a história pregressa de hipermobilidade.[26] (Tabela 2).

De fato, o quadro clínico da HA pode variar desde manifestações simples, que não exigem tratamento, até casos graves nos quais as articulações são mais facilmente deslocadas ou há outras condições clínicas associadas, configurando a chamada síndrome de hipermobilidade ou síndrome de hipermobilidade articular (benigna).[27] Contudo, para alguns autores, o termo "benigna" impediria o reconhecimento da legitimidade de algumas das queixas do paciente, especialmente no que diz respeito à angústia, sintomas dolorosos e dificuldades no desempenho de atividades diárias.[28] Atualmente, para o diagnóstico da síndrome de hipermobilidade articular (SHA), os critérios de Brighton são os mais comumente usados.[29] De acordo com esses critérios, o diagnóstico da síndrome é feito levando-se em consideração não apenas a pontuação de Beighton, mas também algumas manifestações clínicas associadas à hipermobilidade (Tabela 3). Os critérios menores servem para destacar os achados físicos comuns da doença. Os casos de SHA apresentam uma combinação de *habitus* marfanoide, aumento do estiramento da pele e outras manifestações, como a subluxação ou deslocamento da articulação, o que predispõe à osteoartrite prematura.[18]

Tabela 1 Escala de nove pontos de Beighton para hipermobilidade (Beighton[14])

Capacidade de:	Direito	Esquerdo
(1) Dorsiflexão passiva do quinto metacarpofalangiano > 90°	1	1
(2) Opor o polegar ao aspecto volar do antebraço ipsilateral	1	1
(3) Hiperestender o cotovelo > 10°	1	1
(4) Hiperestender o joelho > 10°	1	1
(5) Colocar as mãos espalmadas no chão sem dobrar os joelhos	1	
Total	9	

Pontuação: 1 ponto pode ser atribuído a cada lado para as manobras 1 a 4, de modo que a pontuação para hipermobilidade terá um máximo de 9 pontos se todos forem positivos.

Tabela 2 Questionário de cinco partes para identificar hipermobilidade (Hakim *et al*.[51])

(1) Você consegue (ou já conseguiu) colocar as palmas das mãos no chão sem dobrar os joelhos?
(2) Você consegue (ou já conseguiu) dobrar o polegar até tocar o seu antebraço?
(3) Quando criança, você divertia seus amigos contorcendo o seu corpo em posições estranhas ou podia abrir completamente as pernas, como os bailarinos?
(4) Quando criança ou adolescente, você já deslocou o ombro ou a rótula do joelho em mais de uma ocasião?
(5) Você se considera mais flexível que o normal?

Respostas afirmativas para duas ou mais perguntas sugerem hipermobilidade, com sensibilidade de 80%-85% e especificidade de 80%-90%.

Tabela 3 Critérios revisados (Brighton, 1998) para o diagnóstico da síndrome de hipermobilidade articular benigna (SHAB) (Grahame, 2000)

Critérios maiores
(1) Pontuação de 4/9 ou maior na escala de Beighton (atual ou historicamente)
(2) Artralgia por mais de três meses em quatro ou mais articulações
Critérios menores
(1) Pontuação na escala de Beighton de 1,2 ou 3/9 (0, 1, 2 ou 3 se tiver mais de 50 anos)
(2) Artralgia em uma a três articulações ou dores nas costas ou espondilose, espondilólise/espondilolistese
(3) Deslocamento em mais de uma articulação, ou em uma articulação em mais de uma ocasião.
(4) Três ou mais lesões em tecidos moles (p. ex., epicondilite, tenossinovite, bursite).
(5) Hábito marfanoide (alto, esbelto, envergadura do braço:altura > 1,03; segmento superior:seguimento inferior < 0,89, aracnodactilia, palato com arco alto).
(6) Pele estriada, hiperextensibilidade, pele fina ou com cicatrização anormal.
(7) Sinais oculares: pálpebras caídas ou miopia ou inclinação antimongoloide.
(8) Varizes ou hérnias ou prolapso uterino/retal.
A SHAB é diagnosticada na presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores, ou na presença de quatro critérios menores. Dois critérios menores serão suficientes quando houver um parente de primeiro grau inequivocamente afetado. Exclui-se o diagnóstico de SHAB na presença das síndromes de Marfan ou de Ehlers-Danlos (diferente do tipo hipermobilidade SED, anteriormente chamada SED III), conforme definido pelos critérios de Ghent (1996)[13] e Villefranche (1998),[14] respectivamente. Os critérios maiores e menores 1 e 2 são mutuamente exclusivos.

A associação de hipermobilidade articular e ansiedade foi descrita em 1988[10] em um estudo de caso-controle de uma amostra de pacientes reumáticos ambulatoriais com HA. Os pacientes com articulação hipermóvel mostraram alta prevalência de transtornos de ansiedade (~70%), em comparação com 22% dos controles reumáticos, sendo os transtornos de pânico/agorafobia e fobia simples os mais significativamente associados.[10] Um segundo estudo de uma amostra de pacientes psiquiátricos ambulatoriais com transtorno de pânico/agorafobia mostrou que HA estava presente em cerca de 70% deles em comparação a 10% dos pacientes com outros transtornos psiquiátricos ou 12% dos pacientes sob cuidados médicos sem distúrbios psiquiátricos.[11] Os casos com transtornos de pânico/agorafobia tiveram propensão 17 vezes maior a apresentar hipermobilidade. Posteriormente, esses resultados foram replicados em um estudo epidemiológico transversal, desenvolvido em duas fases, com uma amostra de 1.300 habitantes.[17,30] Observou-se que os indivíduos com articulação hipermóvel foram oito vezes mais propensos a sofrer de transtorno do pânico e fobia social e seis vezes mais propensos a sofrer de agorafobia do que os indivíduos sem hipermobilidade. Nenhum outro transtorno de ansiedade ou do humor foi encontrado associado à HA.

Essas duas condições (ansiedade e hipermobilidade articular) compartilham vários aspectos comuns, como idade precoce de início, diminuição da frequência com a idade, alta prevalência em mulheres e agregação familiar. Os dois transtornos têm fatores genéticos que ainda não são bem compreendidos. Estudos preliminares sugerem uma mutação citogenética no cromossomo 15 em indivíduos com ambos os transtornos.[31] No entanto, esses resultados iniciais ainda não foram replicados.[32,33] Além disso, ambos compartilham uma alteração autonômica, com maior sensibilidade à ansiedade, percepção anormal da dor e maior sensibilidade somática que os controles, similar à fibromialgia, outra condição com alta proporção de HA. Hakim *et al*.[34] propuseram que a interação entre os distúrbios psicológicos, físicos e autonômicos estão ligados de uma forma complexa na SHA, no sentido em que cada fator pode estimular um outro.

Nos últimos anos, tem havido um interesse renovado no estudo dessa associação tanto do ponto de vista clínico quanto epidemiológico e biológico.[35] O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da associação clínica entre os transtornos de ansiedade e HA, discutindo os aspectos metodológicos e as principais descobertas.

Método

Uma busca sistemática de artigos foi realizada nos bancos de dados eletrônicos PubMed, LILACS, PsycInfo e SciELO, usando as palavras-chave "ansiedade", "articulação" e "hipermobilidade" e os operadores boolianos. Artigos em inglês, espanhol ou português que descrevem estudos empíricos destinados a investigar a associação entre HA e ansiedade foram pesquisados para a revisão. Não houve limite de tempo estabelecido, e artigos publicados até dezembro de 2011 foram incluídos. Os critérios de exclusão foram cartas ao editor, editoriais, artigos de revisão e artigos sobre a associação entre HA e outras condições, excetuando a ansiedade. As listas de referências dos artigos selecionados foram sistematicamente pesquisadas à mão em busca de outras publicações relevantes para a revisão.

Os artigos selecionados foram primeiro classificados de acordo com as características da população estudada, desenho do estudo e avaliação psicopatológica (transtorno de ansiedade ou sintomas de ansiedade). Além disso, as características sociodemográficas, critérios diagnósticos para os transtornos de ansiedade, presença de entrevista estruturada para o diagnóstico psiquiátrico, escalas de avaliação de ansiedade, critérios de HA e SHA e dados sobre a prevalência e resultados dos estudos sobre a associação foram coletados para uma revisão adequada.

Resultados

Trinta e quatro referências foram encontradas no banco de dados PubMed. A busca em outros bancos de dados não produziu resultados. Onze artigos foram selecionados

Tabela 4 Características dos 17 estudos selecionados para a revisão sistemática (associação entre hipermobilidade articular e transtornos de ansiedade ou sintomatologia de ansiedade)

Autor, Ano, País	Desenho	Cenário	Amostra N	Feminino/Masculino 0%	Idade (DP) (faixa)	Diagnósticos DSM	Ansiedade/Outras escalas de avaliação
Estudos da associação entre ansiedade e hipermobilidade articular em pacientes reumáticos							
Bulbena *et al.*[10]* 1993, Espanha	Caso-Controle	Ambulatório de Reumatologia	114 HA	---	41 (14)	SCID III-R	HAM-A ; IRE; EPQ
			59 controles (condições reumatológicas)		48 (13)		
Lumley *et al.*[45]** 1994, EUA	Caso-Controle	Clínica de pesquisa sobre SED e HA	21 SED III ou HA	95/5	39 (16-67)	---	SCL-90-R; WHYMPI
			20 Controles de outras SED				
Gulsun *et al.*[48]* 2007, Turquia	Caso-Controle	Pacientes ambulatoriais (clínica geral)	52 deformidades torácicas (21 com HA, 31 sem HA)	0/100	22 (1)	SCID	HAM-A
			40 Controles (saudáveis)		23 (3)		
Ercolani *et al.*[46]** 2008, Itália	Caso-Controle	Pacientes ambulatoriais (clínica geral)	30 HA	90/10	32 (10) (18-53)	DSM-IV	SCL-90-R ; IBQ; SQ; FSF
			25 Controles (saudáveis)		34 (9) (19-53)		
			30 Controles (fibromialgia)		32 (9)		
Estudos da associação entre ansiedade e hipermobilidade articular em pacientes ansiosos							
Martin-Santos *et al.*[11]* 1998;	Caso-Controle	Pacientes ambulatoriais psiquiátricos	99 TP/A	68/32	38 (13)	SCID III-R	HAM-A ; IRE; HAM-D; EPQ
Bulbena *et al.*[24]* 1996, Espanha			99 Controles (condições psiquiátricas)		38 (13)		
			64 Controles (condições médicas)		39 (14)		
Benjamin *et al.*[36]* 2001, Israel	Caso-Controle	Clínicas para transtorno de ansiedade	101 TP/A	65/35	39 (11)	SCID	NIMH ; PSS ; VAS 100 mm
			39 Controles (estudantes universitários)		23 (3)		
Gulpek *et al.*[37]* 2004, Turquia	Caso-Controle	Pacientes ambulatoriais psiquiátricos	42 TP/A + MVP	36/64	34 (9)	SCID-IV	---
			35 TP/A - MVP		35 (10)		
			38 Controles com MVP (sem transtornos psiquiátricos)		34 (11)		
Campayo *et al.*[40] 2010, Espanha*	Caso-Controle	Postos de saúde	55 TP/A	83/17	41	SPPI	PAS; STAI
			55 Controles (transtornos psiquiátricos)		39 (11)		
			55 Controles (fibromialgia)		40 (11)		
			55 Controles (saudáveis)		38 (10)		
Estudos da associação entre hipermobilidade articular e ansiedade na população em geral, população ativa, universitários e estudantes do ensino médio							
Bulbena *et al.*[17]* 2004b; Bulbena *et al.*[42]** 2006, Espanha	Transversal Pesquisa em duas etapas	População geral	1.305	54.3/45.7	43 (18)	Estágio I: GHQ > 6; Katon >4 Estágio II: SCID-R	FSS
Bulbena *et al.*[41]** 2004a, Espanha	Transversal	Departamento médico de empresa	526	38.6/61.4	25 (3)	---	STAI
Baeza-Velasco *et al.*[38]** 2009, França	Transversal	Pesquisa sobre pessoas altas na Internet	158	53/47	25 (8)	---	LSAS
Baeza-Velasco *et al.*[47]* 2011, França	Transversal	Estudantes universitários	365	80/20	21 (2) 18-30	---	HADS; SSAS; LSAS
Pailhez *et al.*[44]** 2011, Espanha	Transversal	Estudantes do ensino médio	150	56/44	16 (1) (15-18)	---	FSS; Avaliação chocolate
Baeza-Velasco *et al.*[39]** 2010, Chile	Caso-Controle	Estudantes universitários	50 Casos HA	61/39	23 (3)	SCID	HADS; LSAS
			50 Controles				
Bulbena *et al.*[43]* 2011, Espanha	Estudo de coorte	População geral	137	47/53	32 (2)	SCID	STAI; LSAS; ASI; FSS; GHQ-28

* Artigos que avaliaram transtornos de ansiedade e hipermobilidade articular; ** Artigos que avaliaram a sintomatologia/traços de ansiedade e hipermobilidade articular. **ASI:** índice de sensibilidade à ansiedade; **SED**: síndrome de Ehlers-Danlos; **EPQ**: questionário de personalidade de Eysenck; **FSF:** função da frequência dos sintomas; **FSS:** cronograma de pesquisa do medo – escala do medo modificada de Wolpe; **HA**: hipermobilidade articular; **TAG:** transtorno de ansiedade generalizada; **GHQ:** questionário de saúde geral: ansiedade hospitalar e escala de depressão; **HAM-A:** escala de Hamilton para avaliação da ansiedade; **HAM-D:** escala de Hamilton para avaliação da depressão; **IBQ**: questionário sobre o comportamento na doença; **HA:** hipermobilidade articular; SHA: síndrome de hipermobilidade articular; **LSAS:** escala de ansiedade social de Liebowitz; **MINI:** entrevista neuropsiquiátrica internacional; **MVP**: prolapso de válvula mitral; **NIMH**: escala de autoavaliação dos sintomas físicos e mentais; **TOC:** transtorno obsessivo-compulsivo; **OD:** *odds ratio*; **PAS**: escala de pânico e agorafobia; **TP/A**: transtorno do pânico com ou sem agorafobia; **PSS**: escala dos sintomas de pânico – *checklist* do DSM-IV dos sintomas de ataque de pânico; **RR: risco relativo**; **SPPI**: entrevista psiquiátrica polivalente padronizada; **SQ:** Questionário de Sintomas; **SSAS:** escala de amplificação somatossensorial; **STAI**: inventário de ansiedade traço-estado; **SCL-90- R:** *checklist* de sintomas 90-R; **VAS**: escala analógica visual de ansiedade; **WHYMPI**: inventário multidimensional da dor de West Haven-Yale.

após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e outros seis artigos da pesquisa feita à mão foram incluídos.[17,36-39] Portanto, um total de 17 artigos foi incluído na revisão.

Características dos artigos selecionados e extração de dados

A Tabela 4 apresenta as principais características dos 17 artigos que descrevem os estudos empíricos sobre a associação entre HA e ansiedade.

Critérios HA & pontuação de corte/ECHO	Prevalência de transtorno de ansiedade/HA (%)	Escalas de avaliação Média(DP)	Principais resultados
Beighton ≥ 5 ; ECHO	Qualquer distúrbio de ansiedade: 69,3; TP/A: 34,2; Fobia simples: 30; TAG: 10,5	HAM-A: 16,2 (8,2)	- Qualquer distúrbio de ansiedade: OR (95%IC): 10,7 (4,8-23,8); - TP/A OR: 7 (2,3-20,1); - Fobia simples OR: 5,8 (2,0-16,2); - TAG OR: 2,5 (0,6-9,4)
	Algum tipo: 22,0 ; TP/A: 6,8; Fobia simples: 8,5; TAG: 5,1	HAM-A: 13,8 (8,1)	
Tipos EDS I,II, III, IV, V HA	---	SCL-90R: 0,84 (0,5)	- SED-III/HA obteve pontuação > para ansiedade, depressão e sensibilidade interpessoal nas subescalas SCL-90-R e > sintomatologia e dor
		SCL-90R: 0,4 (0,3)	
Medidas diâmetros torácicos Beighton ≥ 5	Qualquer transtorno de ansiedade: 53,8; TP/A: 36,5; Fobia simples: NR; TAG: 3,8	HAM-A: 21,3 (5,8) (HA+); HAM-A: 16,4 (8,6) (HA-)	- Casos HA+ obtiveram pontuação > que casos HA-. ; - Todos os casos (HA+ e HA-) apresentaram > transtornos de ansiedade que controles
	Algum tipo: 22,5; TP/A: 10; Fobia simples: NR; TAG: 0	HAM-A: 15,6 (9,2)	
Beighton ≥ 5	---	SCL-90R (ansiedade): 0,8	- Grupo HA- angústia psicológica significante e aumento da frequência/intensidade dos sintomas somáticos
		SCL-90R (ansiedade): 0,25	

Beighton ≥ 5; ECHO; Índice Quetelet	HA: 67.7	HAM-A: 23,4 8,5); Beighton: 5,4 (2,8)	- HA & TP/A: vs. controles psiquiátricos OR: 18,6 (8,6-40,5); e *vs.* controles sob cuidados médicos OR: 14,7 (NR); - Tipo somático astênico & TP/A: OR: 2,23 (NR); - PVM & TP/A ou HA: NS
	HA: 10.1	HAM-A: 9,4 (8,8); Beighton: 2,0 (2,1)	
	HA: 12.5	HAM-A: 2,9 (5,8); Beighton: 2,0 (2,5)	
Beighton ≥ 5	HA: 13	---	-HA & TP/A: NS entre grupos
	HA: 15		
Beighton ≥ 5 ; ECHO	HA: 59.5	Beighton: 4,9 (3)	- SHA & TP/A entre grupos: NS; - Isso sugere que PVM afeta a prevalência de HA em pacientes com TP
	HA: 42.9	Beighton: 4,1 (2,3)	
	HA: 52.6	Beighton: 4,1 (2,3)	
Beighton ≥ 5	HA: 61.8	---	- HA & TP/A (OR 95% IC): vs. psiquiátrico : 13,2 (5-47) *vs.* Fibromialgia: 4,7 (2-10) *vs.* controles saudáveis : 20,6 (5-36); - Casos apresentaram > pontuação na PAS que os controles
	HA: 9	PAS: 6,7 (2,3) Beighton: 2,4(2,3)	
	HA: 25.4	PAS: 7,8 (2,6) Beighton: 2,7 (2,6)	
	HA: 10.9	PAS: 5.6 (1.7) Beighton: 2.4 (2.3)	
Beighton ≥ 4	Amostra total: AH: 13.9; TP/A: 2.6 Fobia simples: 4.6 TAG: 4.3	FSS homens HA+: 83 ; FSS homens HA-: 66 ; FSS mulheres HA+: 110 ; FSS mulheres HA-: 93	- HA & transtorno de ansiedade OR (95%CI): TP/A: 8,19 (3,4-19,7) Agorafobia: 5,89 (3-11,7); Fobia social: 7,79 (2,4-24,9) - Sem probabilidade aumentada para fobia simples, TOC, TAG, transtorno disrítmico e depressão maior
Hospital del Mar homens 2/3; mulheres 4/5	Homens HA: 17.6; Mulheres HA: 26.6	STAI mulheres HÁ: 17; STAI mulheres sem HA: 11; STAI homens HÁ: 13; STAI HA: 11	-HA pontuação > de traço de ansiedade
Beighton ≥ 4	---	LSAS: 41 (24)	- Pontuação elevada de HA e fobia social em pessoas altas.; - Correlação positive entre as pontuações de HA e LSAS
Beighton ≥ 5; Brighton	Homens SHA: 18.9; Feminino SHA: 44.7	LSAS: homens HA+: 38 (16); mulheres AH+: 40 (23); homens HA-: 29 (17); mulheres HA-: 39 (20)	- Pontuação SSAS > HA; - Mulheres com SHA pontuações > na subescala de depressão HADS; - Pontuações na LSAS: NS em relação à HA. Porém, pontuações médias/altas para homens na LSAS > HA
Hackim & Grahame ≥ 2	HA: 27.3; Meninas: 39.3 ; Meninos: 12.1	FSS HA: 91,6 (30,2); FSS sem HA: 75,9 (38,1)	- Média (DP) pontuação FSS > indivíduos com HA ; - Prevalência de consumo de chocolate > indivíduos com HA
Beighton ≥ 5	---	STAI-S: 21; HADS-A: 9 ; LSAS: 26,5	HA uso > de antidepressivos e ansiolíticos, história de ansiedade, sintomas de ansiedade e doenças "psicossomáticas".
		STAI: 13; HADS-A: 6; LSAS: 23	
Beighton ≥ 5; Brighton; Hospital del Mar	HA: 27; HA+: TP/A: 41; Fobia simples: 28; TAG: 24; HA -: TP/A: 2; Fobia simples: 8; TAG: 8	STAI HA+: 20,4 (10,7); STAI HA-: 17,5 (11,3); LSAS HA+: 31,2 (19,7); LSAS HA-: 22,4 (16,7); FSS HA+: 86,6 (47,7); FSS HA-: 78,9 (42,8)	- Pacientes com HA RR: TP/A: 22 (5-109); Fobia social: 6,5 (1,7-24,2); Fobia simples: 3,3 (1,1-9,6); TAG: 2,9 (0,97-8,6); - Grupo HA pontuação > na subescala de disfunção social e > uso de ansiolíticos; - Concordância entre a escala de Beighton e Brighton (Kappa = 0,91) e Hospital del Mar (Kappa = 0,61)

Os artigos selecionados para a revisão eram predominantemente da Europa, especialmente da Espanha, com um artigo de Zaragoza[40] e oito de Barcelona.[10,11,17,24,41-44] Os artigos restantes eram de diferentes partes do mundo, incluindo uma única publicação norte-americana,[45] uma do Chile[39] e outras de países europeus e asiáticos: Itália,[46] França,[38,47] Turquia,[37,48] e Israel.[36]

Os estudos selecionados foram publicados entre 1993 e 2011. Encontramos 11 estudos de caso-controle, cinco transversais e um populacional. Todos os artigos selecionados incluíram um total de 3.205 pacientes e 664 controles. Respeitando as características da amostra, encontramos artigos com foco em pacientes reumáticos ou sob cuidados médicos (n = 4); em pacientes com transtorno de ansiedade (n = 5) ou na população em geral, incluindo trabalhadores e estudantes do ensino médio e universitário (n = 8). Em geral, os estudos continham amostras de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos.

Avaliação de ansiedade, hipermobilidade e síndrome de hipermobilidade articular

De acordo com a avaliação de ansiedade, selecionamos um grupo de artigos sobre o diagnóstico de transtorno de ansiedade segundo os critérios do DSM e um segundo grupo

de artigos sobre os sintomas ou traços de ansiedade sem um diagnóstico psiquiátrico categórico (Tabela 4). A maioria dos estudos que avaliaram o transtorno de ansiedade usou uma entrevista estruturada para o diagnóstico clínico desse transtorno de acordo com os critérios do DSM (especialmente a SCID) e escalas heteroadministradas, como a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A). Os estudos que avaliaram apenas os sintomas ou traços de ansiedade usaram diferentes instrumentos de auto ou heteroavaliação para a triagem dos sintomas; dentre eles *Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), State-trait Anxiety Inventory (STAI)* e *Fear Survey Schedule (FSS)*.

Três métodos foram descritos para a avaliação da hipermobilidade: escala de Beighton,[14] critérios do Hospital del Mar[24] e um questionário autoadministrado sobre hipermobilidade articular.[25] A escala de Beighton foi, certamente, a medida mais utilizada.

Embora a hipermobilidade seja frequentemente caracterizada por queixas de dor crônica, apenas dois artigos[45,46] usaram instrumentos específicos ou indiretos para avaliar essa variável, como *West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI)* e *Function Symptom Frequency (FSF)*.

Outro aspecto que merece ser mencionado é o fato de que a maioria dos artigos (n = 14; 82%) usou a palavra "síndrome" para se referir ao quadro clínico de HA. No entanto, apenas dois estudos mais recentes[43,47] mencionaram claramente o uso dos critérios de Brighton para caracterizar os sintomas musculoesqueléticos que constituem a síndrome. Baeza-Velasco *et al*.[47] sugerem a terminologia médica para facilitar o autorrelato dos sintomas. Isso parece estar de acordo com a proposta de Beighton, em seu artigo seminal sobre HA,[14] de usar um questionário de triagem que consiste em quatro perguntas simples para detectar as queixas de artralgia.

Associação entre ansiedade e hipermobilidade

Vários estudos encontraram uma associação entre os sintomas ou traços de ansiedade e a HA.[38-40,43-45] Com relação aos diagnósticos de transtornos de ansiedade segundo os critérios do DSM, vários estudos relataram associação entre HA e transtorno do pânico/agorafobia[10,11,17,41,43] e dois estudos não encontraram associação.[36,37] O transtorno de ansiedade generalizada não foi associado à HA.[10,11,17,43] Fobia social e fobia simples foram relacionadas à HA, mas geralmente com uma associação mais fraca do que o transtorno do pânico[10,17,43] (Tabela 4).

Discussão

Esta revisão inclui estudos que avaliaram a associação entre ansiedade e hipermobilidade. As diferentes metodologias utilizadas na maioria dos estudos dificultaram a comparação e compilação dos resultados. Quanto ao nosso primeiro resultado, a relação entre os sintomas ou traços de ansiedade e HA, a maioria dos estudos mostrou correlação entre a sintomatologia da ansiedade e a presença de hipermobilidade articular. Quanto ao nosso segundo resultado, a associação entre os transtornos de ansiedade e a HA, a evidência mais forte foi primeiro para o transtorno do pânico/agorafobia e depois para o transtorno de ansiedade social e fobia simples. Não encontramos associação entre HA e qualquer outro transtorno de ansiedade ou do humor.

Esta revisão sistemática tem várias limitações e aspectos positivos. As amostras clínicas dos estudos de caso-controle mostraram que os estudos de pacientes com hipermobilidade foram realizados em cenários muito diferentes, e três deles com uma amostra de tamanho pequeno. Por outro lado, os estudos de pacientes com ansiedade apresentaram maior homogeneidade e tamanhos de amostras apropriados para encontrar associação. Todos os estudos usaram os critérios do DSM e três de quatro usaram uma entrevista clínica semiestruturada. Os avaliadores foram treinados e eram cegos para o método de avaliação da hipermobilidade. No entanto, um estudo teve como foco o papel do PVM na associação, o que limita a interpretação da associação. Os estudos transversais foram realizados em diferentes populações, de gêneros e faixas etárias diferentes, o que pode incorrer em viés da prevalência de hipermobilidade articular. Além disso, alguns deles utilizaram diferentes pontos de corte da escala de Beighton ou outras ferramentas para avaliar a HA. Por último, há uma pesquisa inusitada na Internet com base em "pessoas altas" e presença de HA e fobia social em uma amostra pequena para ser representativa. Apenas um estudo populacional foi encontrado. Interessantemente, embora em uma amostra pequena, o grupo de hipermobilidade articular foi associado a um risco maior de desenvolver transtornos de ansiedade. Poucos estudos usaram os critérios de Brighton para avaliar a síndrome de hipermobilidade articular em sua totalidade.

Vale notar que vários estudos que avaliaram os sintomas ou traços de ansiedade relataram associação entre ansiedade e hipermobilidade, sustentando uma possível associação entre alguma característica específica da ansiedade e a HA, mesmo em populações não clínicas. Alguns estudos relataram que os pacientes com hipermobilidade apresentaram mais indicadores de traço de medo,[42,44] o que pode ter implicações para os sintomas de pânico e agorafobia e ansiedade social, condições associadas à HA. Fortes indicadores de angústia[45,46] e somatização também foram encontrados, com sintomas emocionais significantes semelhantes aos de pacientes internados quanto aos sintomas físicos e preocupações com o corpo.[46]

A prevalência de hipermobilidade em pacientes com ansiedade varia amplamente de 13%[36] a 67,7%.[11] Essas diferenças entre as taxas de prevalência parecem refletir questões metodológicas. Os resultados dos estudos que investigaram a prevalência de ansiedade entre pessoas com hipermobilidade, no entanto, foram bastante semelhantes, tanto em relação às amostras clínicas quanto em relação à população em geral. Por exemplo, 69,3% dos pacientes reumáticos com hipermobilidade apresentavam algum tipo de transtorno de ansiedade,[10] o que é muito próximo dos 62,6% encontrados na população em geral.[17]

Outra observação relevante é que os vários estudos que confirmaram a associação entre ansiedade e hipermobilidade foram conduzidos na Espanha, enquanto alguns estudos com resultados divergentes foram realizados em contextos e culturas diferentes, um na Turquia[37] e um em Israel.[36] Portanto, alguns achados diferentes devem ser vistos levando-se em consideração as diferenças étnicas e sociais e as variações contextuais na prevalência dessas manifestações clínicas. Essas descobertas ressaltam a importância de estudos psicométricos com esses instrumentos, incluindo a análise de curvas ROC e o estabelecimento de melhores pontos de corte, considerando-se principalmente a idade, o gênero e as diferenças étnicas.[23] Pelo que sabemos, nenhum desses resultados estão disponíveis na literatura até o momento. No entanto, os estudos mais recentes incluíram outras medidas de hipermobilidade, tais como o questionário autoadministrado[44] ou a consideração da síndrome segundo os critérios

de Brighton,[21,43] o que sugere uma tendência de maior atenção à complexidade dos critérios usados para identificar a hipermobilidade.

Como mencionado anteriormente, um artigo avaliou o efeito do PVM na associação entre transtorno do pânico e HA.[37] Os autores sugeriram que o PVM afeta a prevalência de HA em pacientes com transtorno do pânico. Dois estudos mais seletos descreveram investigações sobre a hipótese de que o PVM esteja envolvido na associação entre ansiedade e hipermobilidade.[10,11] Do ponto de vista metodológico, devemos mencionar o rigor científico dos diagnósticos psiquiátricos e reumatológicos realizados por investigadores cegos para o método, bem como a utilização de duas técnicas de diagnóstico (ecocardiografia bidimensional e modo M), o que aumenta a confiabilidade das avaliações. No entanto, esses artigos não confirmam a associação. Logo, parece haver uma tendência para confirmar a ligação entre a hipermobilidade e o PVM, embora o PVM não pareça ter impacto significativo sobre a associação à ansiedade.[49,50] Deve-se notar que os sintomas previamente associados ao PVM são atualmente considerados sugestivos de alterações autonômicas em pacientes com hipermobilidade.[34,50]

Outros dois artigos investigaram a hipótese de associação entre as características somáticas e os transtornos de ansiedade. Esses estudos avaliaram os pacientes com deformidades torácicas[48] e o tipo somático astênico.[24] Bulbena *et al*.[24] relataram que um tipo somático astênico foi associado ao transtorno de pânico. Gülsun *et al*.[48] mostraram que os pacientes com deformidades torácicas apresentaram mais prevalência de transtornos de ansiedade do que os controles. Os pacientes que apresentaram tanto deformidade torácica quanto HA têm pontuações mais altas na escala HAD-A do que os casos sem HA. No entanto, é interessante notar que em seu clássico estudo epidemiológico de uma população africana, Beighton *et al*.[14] relataram que a avaliação da constituição física de 101 pacientes não indicou correlação entre HA e tipo somático.

Outros fatores comumente encontrados na literatura sobre hipermobilidade ainda têm recebido pouca atenção no que diz respeito à sua associação à ansiedade, como a dor crônica[22,23,29,52] e os sintomas não musculoesqueléticos, como alterações autônomicas[28,53] e propriocepção imprecisa.[22,53]

Conclusões

Em geral, os artigos examinados nesta revisão tendem a apoiar a associação entre ansiedade e HA. Pesquisas futuras devem considerar o estudo de amostras prospectivas maiores e mais representativas em diferentes contextos; o estudo da síndrome de hipermobilidade articular; diferentes transtornos de ansiedade, além do pânico e transtornos fóbicos (ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno pós-traumático); traços de ansiedade (mais ansiedade ou medo, maior hipermobilidade); bem como outros transtornos psiquiátricos altamente associados ao pânico, como os transtornos bipolares, esquizofrenia ou a associação a outras doenças do tecido conjuntivo. O estudo da associação é um tema desafiador para a realização de pesquisa experimental da ligação entre SHA e disautonomia, percepção da dor, fatores genéticos ou neuroimagem de endofenótipos.

Do ponto de vista clínico, parece interessante considerar a associação de ansiedade em pacientes reumáticos. A SHA pode ser um fator de risco de transtornos de ansiedade futuros e complicações médicas crônicas (osteoartrose, dor, perda de funcionabilidade). Os médicos que trabalham nessa área concordam com a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para tratamento e prevenção

Declarações

Simone H Bianchi Sanches
Emprego: *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP-RP), Brasil.*
Flávia de Lima Osório
Emprego: *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP-RP); Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM, CNPq), Brasil.*
Marc Udina
Emprego: *Departamento de Psiquiatria do Instituto de Neurociências do Hospital de Clínicas, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona; Departamento de Psiquiatria e Psicobiologia Clínica da Universidade de Barcelona, Espanha*
Rocío Martín-Santos
Emprego: *Departamento de Psiquiatria do Instituto de Neurociências do Hospital de Clínicas, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona; Departamento de Psiquiatria e Psicobiologia Clínica da Universidade de Barcelona, Espanha; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM, CNPq), Brasil.*
José Alexandre S. Crippa
Emprego: *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP-RP); Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM, CNPq), Brasil.* **Subsídio para pesquisa**: *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP***, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)***; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)**; FAEPA* e SGR 2009/1435.*
Esta revisão foi feita com apoio da Generalitat de Catalunya: SGR2009/1435.
** Modesto*
*** Significante*
**** Significante: Valores doados à instituição dos autores ou a um colega para a pesquisa na qual o autor tem participação, não diretamente ao autor.*

Referências

1. Chagas MH, Nardi AE, Manfro GG, Hetem LA, Andrada NC, Levitan MN, Salum GA, Isolan L, Ferrari MC, Crippa JA; Associação Médica Brasileira. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the diagnosis and differential diagnosis of social anxiety disorder. Rev Bras Psiquiatr. 2010;32(4):444-52.
2. Merikangas KR, Risch NJ, Weissman MM. Comorbidity and co-transmission of alcoholism, anxiety and depression. Psychol Med. 1994;24(1):69-80.
3. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, Mcgonagle KA, Kessler R.C. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1996;53:159-68.
4. Sareen JS, Cox BJ, Clara I, Asmundson GJG. The relationship between anxiety disorders and physical disorders in the US National Comorbidity Survey. Depress Anxiety. 2005;21:193-202.
5. Martín-Santos R, Crippa JAS. Trastornos de ansiedad en atención primaria. *In*: Pérez Solá V. Abordaje de los problemas de salud mental en el ámbito extrahospitalario. Barcelona: Colegio Oficial de Médicos de Barcelona, Barcelona, 2003; pp. 17-31.
6. Martín-Santos R, Hakim A, Santos Filho A, Grahame R, Louzada P, Crippa JAS. Síndrome de hipermovilidad articular benigno. Relación com la ansiedad. *In*: José Luis Vázquez-Barquero; Andrés Herrán Gómez. (Org.). Las Fases Iniciales de las Enfermedades Mentales: Transtornos de Ansiedad. Barcelona: Elsevier, 2006, pp. 63-72.
7. Bystritsky A, Kerwin L, Niv N, Natoli JL, Abrahami N, Klap R, Wells K, Young AS. Clinical and subthreshold panic disorder. Depress Anxiety. 2010;27(4):381-9.
8. Baptista CA, Loureiro SR, de Lima Osório F, Zuardi AW, Magalhães PV, Kapczinski F, Filho AS, Freitas-Ferrari MC, Crippa JA. Social phobia in Brazilian university students: Prevalence, under-recognition and academic impairment in women. J Affect Disord. 2011 Oct 19. [Epub ahead of print].
9. Sardinha A, Nardi AE, Zin WA. Are panic attacks really harmless? The cardiovascular impact of panic disorder. Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(1):57-62.

10. Bulbena A, Duró JC, Porta M, Martín-Santos R, Mateo A, Molina L, Vallescar R, Vallejo J. Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. Psychiatry Res. 1993;46(1):59-68.
11. Martín-Santos R, Bulbena A, Porta M, Gago J, Molina L, Duró JC. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. Am J Psychiatry. 1998;155(11):1578-83.
12. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, Spector TD, MacGregor AJ. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. Arthritis Rheum. 2004;50(8):2640-4.
13. Beighton P, Grahame R, Bird H. Hypermobility of Joints, 3rd ed. London: Springer-Verlag, 1999.
14. Beighton P, Solomon L, Soskolne L. Articular Mobility in as African Population. Ann Rheu Dis. 1973;32:413-418.
15. Lewkonia RM. Hypermobility of Joints. Arch Dis Childh. 1987;62:1-2.
16. Cavenaghi S, Marino LHC, Oliveira PP, Lamari NM. Hipermobilidade Articular em Pacientes com Prolapso da Valva Mitral. Arq Bras Cardiol. 2009;93(3):307-11.
17. Bulbena A, Gago J, Martín-Santos R, Porta M, Dasquens J, Berrios GE. Anxiety disorder and joint laxity: a definitive link. Neurol Psychiatry Brain Res. 2004b;11:137-40.
18. Grahame, R. Pain, distress and joint hyperlaxity. Joint Bone Spine. 2000b;67:157-63.
19. Roberto AM, Terreri MTRA, Szejnfeld HMOE. Densidade mineral óssea em crianças. Associação com dor músculo-esquelética e/ou hipermobilidade articular J Pediatr. 2002;78(6):523-8.
20. Simpson MR. Benign Joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnoses and Management. J Am Osteopath Assoc. 2006;106:531-6.
21. Baeza-Velasco C, Gély-Nargeot MC, Bulbena A, Bravo JF. Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. Rheumatol Int. 2011;31(9):1131-6.
22. Sympson, MR Benign Joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnosis and Management JAOA. 2006;106(9):531-6
23. Remvig, L, Jensen, DV, Ward, R. Epidemiology of General Joint Hypermobility and Basis for the Proposal Criteria for Benign Joint Hypermobility Syndrome: Review of the literature. J Rheumathol. 2007;34(4):804-9
24. Bulbena A, Martín-Santos R, Porta M, Duró JC, Gago J, Sangorrín J, Gratacós M. Somatotype in panic patients. Anxiety. 1996;2(2):80-5.
25. Hakim AJ, Grahame R. A Simple Questionnaire to Detect Hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. Inter Journal Clin Pract. 2003;57(3):163-6.
26. Moraes DA, Baptista CA, Crippa JA, Louzada-Junior P. Translation into Brazilian Portuguese and validation of the five-part questionnaire for identifying hypermobility. Rev Bras Reumatol. 2011;51(1):61-9.
27. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters GL. The hypermobility Syndrome – Musculoskeletal Complaints Associated with Generalized Joint Hypermobility. Ann Rheum Dis. 1967;26:419-25.
28. Bravo, JF, Sanhueza, G, Hakim, AJ. Cardiovascular autonomic dysfunction and chronic fatigue in fibromyalgia and joint hypermobility syndrome. *In*: Hakim AJ, Keer R, Grahame R eds. Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain. London: Churchill Livingstone. Elsevier; 2010, pp. 69-82.
29. Grahame R., Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol. 2000;27(7):1777-9.
30. Gago J. Estudio de prevalencias y asociación de hiperlaxitud articualr y trastornos ansiosos fóbicos en población rural. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, 1992.
31. Gratacòs M, Nadal M, Martín-Santos R, Pujana MA, Gago J, Peral B, Armengol L, Ponsa I, Miró R, Bulbena A, Estivill X. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. Cell. 2001;106(3):367-79.
32. Tabiner M, Youings S, Dennis N, Baldwin D, Buis C, Mayers A, Jacobs PA, Crolla JA. Failure to find DUP25 in patients with anxiety disorders, in control individuals, or in previously reported positive control cell lines. Am J Hum Genet. 2003;72:535-8.
33. Weiland Y, Kraus J, Speicher MR. A multiclot FISH assay does not detect DUP25 in control individuals or in reported positive control cells. Am J Hum Genet. 2003;72:1349-52.
34. Hakim AJ, Grahame R. Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction Rheumatology. 2004;43:1194-5.
35. Martín-Santos R, Bulbena A, Crippa JAS. Anxiety disorders, their relationship to hypermobility and their management. *In*: Hakim, Keer, Grahame eds. Hypermobility, fibromyalgia, and chronic pain. London: Churchill Livingstone. Elsevier; 2010, pp. 53-60.
36. Benjamin J, Zen-Bion IZ, Dannon P, Scheirber S, Meiri G, Ofek A, Palatnik A. Lack of association between joint hyperlaxity and, I: panic disorder, and II: reactivity to carbon dioxide in health volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Esp. 2011;16(2):189-92.
37. Gulpek D, Bayraktar E, Akbay SP, et al. Joint hypermobility syndrome and mitral valve prolapse in panic disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004;28:969-73.
38. Baeza-Velasco C, Bulbena A. Ansiedad social y alteración de colágeno en personas de gran estatura. C Med Psicosom. 2009;89/90:40-46.
39. Baeza-Velasco C, Bulbena A, Bravo J. Sintomatología ansiosa y sindrome de hyperlaxitud articular en un grupo de universitarios chilenos. Ansiedad y Estrés. 2010;16(1):1-12.
40. Garcia-Campayo J, Asso E, Alda M, Andres EM, Sobradiel N. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder: a case-control study. Psychosomatics. 2010;51(1):55-61.
41. Bulbena A, Agulló A, Pailhez G, Martín-Santos R, Porta M, Guitart J, Gago J. Is joint hypermobility related to anxiety in a nonclinical population also? Psychosomatics. 2004a;45(5):432-7.
42. Bulbena A, Gago J, Sperry L, Bergé D. The relationship between frequency and intensity of fears and a collagen condition. Depress Anxiety. 2006,23(7):412-7.
43. Bulbena A, Gago J, Pailhez G, Sperry L, Fullana MA, Villaroya O. Joint Hypermobility Symdrome is a risk fator trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33(4):363-70.
44. Pailhez, G, Rosado, S, Cabré, AB, Bulbena, A. Joint Hypermobility, Fears and Chocolate Consumption. J Nerv Ment Dis. 2011;199(11):903-6.
45. Lumley MA, Jordan M, Rubenstein R, Tsipouras P, Evans M. Psychosocial Functioning in the Ehlers-Danlos Syndrome. Am J Med Genet. 1994;53:149-152.
46. Ercolani M, Galvani M, Franchini C, Baracchini F, Chattat R. Benign joint hypermobility syndrome: psychological features and psychopathological symptoms in a sample pain-free at evaluation. Percept Mot Skills. 2008;107(1):246-56.
47. Baeza-Velasco C, Gély-Nargeot MC, Bulbena A, Fenetrier C, Bravo JF. Association between psychopathological factors and joint hypermobility syndrome in a group of undergraduates from a French University. Int J Psychiatry Med. 2011;41(2):187-201.
48. Gülsun M, Yilmaz, MB, Pinar M, Tonbul, M, Clik, C, Ozdemir, B, Dumlu, K, Erbas, M. Thorax deformity, joint hypermobility and anxiety disorders. Saudi Med J. 2007;28(12):1840-4.
49. Filho AS, Maciel BC, Martín-Santos R, Romano MM, Crippa JA. Does the association between mitral valve prolapse and panic disorder really exist? Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2008;10(1):38-47.
50. Filho AS, Maciel BC, Romano MM, Lascala TF, Trzesniak C, Freitas-Ferrari MC, Nardi AE, Martín-Santos R, Zuardi AW, Crippa JA. Mitral Valve Prolapse and Anxiety Disorder. Br J Psychiatry. 2011;199(3):247-8.
51. Bravo J. Significado y importancia de estudiar a las personas con hiperlaxitud articular. Rev Chilena de Reumatología. 2008;24(1):4-5.
52. Grahame R. Time to take the hypermobility seriously (in adults and children). Rheumatology. 2001;40:485-91.
53. Ferrel, WR, Ferrel, PW. Prorioceptive dysfunction in JHS and its management. *In*: Hakim. AJ, Keer, R, Grahame, R Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain London: Churchill Livingstone. Elsevier, 2010; pp. 96-104.