

Hipermobilidade Articular em Pacientes com Prolapso da Valva Mitral

Joint Hypermobility in Patients with Mitral Valve Prolapse

Simone Cavenaghi, Lais Helena Carvalho Marino, Patrícia Pantaleão Oliveira, Neuseli Marino Lamari

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Resumo

Estudos sobre hipermobilidade têm despertado grande interesse, nas últimas décadas, por estarem associados a disfunções músculo-esqueléticas, bem como a anormalidades em vários sistemas orgânicos – como, por exemplo, o prolapso da valva mitral. Neste contexto, buscou-se agrupar e atualizar os conhecimentos da relação entre a hipermobilidade articular e o prolapso da valva mitral. Segundo a literatura, estudos mostram que alterações genéticas na composição do colágeno parecem ser a principal causa desta relação.

Introdução

Relação entre a hipermobilidade articular e o prolapso da valva mitral

A hipermobilidade articular (HA) foi citada, de forma isolada, primeiramente por Hipócrates, ao descrever a incapacidade dos celtas de puxar a corda de um arco ou lançar um dardo, pois teriam “membros frouxos”¹. Conhecida como “enigma da fisiologia humana”, a HA despertou grande interesse, nas últimas décadas, por estar associada a disfunções músculo-esqueléticas, bem como a anormalidades em vários sistemas orgânicos, dentre as quais se destaca o prolapso da valva mitral (PVM)².

O PVM é uma desordem cardiovascular comum, com componente hereditário forte, diagnosticada geralmente nos jovens³. Caracteriza-se pela projeção dos folhetos mitrais no átrio esquerdo, frequentemente acompanhado por regurgitação mitral⁴, deficiência orgânica de músculos papilares e alongamento ou rompimento de cordas tendíneas⁵.

O PVM pode também se manifestar em arritmias cardíacas sintomáticas e prosseguir de forma assintomática. Consequentemente, a morte repentina pode ocorrer nestes pacientes. Assim sendo, a identificação de características

que possam revelar indivíduos com maior probabilidade de apresentar PVM é clinicamente oportuna. Leva-se ainda em consideração que a alteração do colágeno que define a HA e o PVM torna bastante plausível especular que indivíduos com PVM seriam também mais comumente hipermóveis⁶.

Esta pesquisa busca atualizar os conhecimentos em relação à associação entre a hipermobilidade articular e o prolapso da valva mitral na população comum. Visa também contribuir para o diagnóstico e a prevenção de alterações cardiovasculares.

Prolapso da valva mitral (PVM)

O prolapso da valva mitral é uma entidade clínica comum, com prevalência de 2% a 22%⁷ na população em geral. Segundo o Estudo de Framingham, 7,6% das mulheres e 2,5% dos homens nos EUA têm PVM⁸. As diferenças nos resultados de estudos epidemiológicos são um reflexo dos diferentes critérios diagnósticos empregados e da diversidade das populações em estudo⁷.

Outros dados relativos à prevalência de PVM sugerem que seu aparecimento seja incomum antes da adolescência, mas que sua incidência aumente após o estirão do crescimento⁹. Os sintomas não começam antes dessa fase (aproximadamente 14 anos nas meninas e 15 anos nos meninos). mas os adultos podem ser afetados em qualquer idade. É comum os pacientes apresentarem dor no tórax, fadiga, arritmias e baixa tolerância a exercícios. No entanto, a maioria desses fatores é assintomática¹⁰.

Araújo e Chaves⁶ verificaram a presença de arritmias em repouso e/ou no exercício, o comportamento do componente parassimpático cardíaco, a força de prensão manual e também o desempenho físico propriamente dito, avaliado pelo consumo de oxigênio no limiar anaeróbico e no esforço máximo. Os resultados foram semelhantes em mulheres com e sem PVM.

Na última década, foram estabelecidos novos critérios ecocardiográficos, baseados na compreensão da estrutura 3D da válvula mitral. Definiu-se, assim, o prolapso como sendo o deslocamento de um ou ambos os folhetos mitrais por mais de 2mm sobre os pontos altos do anel mitral. O prolapso é subdividido em clássico e não clássico, cujas formas são baseadas na espessura dos folhetos – clássico > 5 mm e não clássico < 5 mm. Complicações como endocardite ou regurgitação mitral severa podem ocorrer em pacientes com prolapso clássico⁹. Estudos longitudinais identificaram o aumento da espessura dos folhetos como o principal fator para um prognóstico insatisfatório, e com risco elevado de morte

Palavras-chave

Prolapso da valva mitral, hipermobilidade articular, fisioterapia, colágeno / genética.

Correspondência: Simone Cavenaghi•

Rua Paraná, 66 - Boa Vista - 15025-140 - São José do Rio Preto, SP, Brasil.
E-mail: sicavenaghi@ig.com.br

Artigo recebido em 23/03/08; revisado recebido em 04/07/2008; aceito em 22/09/08.

Artigo de Revisão

repentina, endocardite bacteriana, arritmias e regurgitamento mitral para os pacientes com prolapso clássico^{4,11}.

Considera-se o PVM como anormalidade valvular multifatorial por ocorrer em função de anormalidades histológicas do tecido valvular, disparidades geométricas entre o ventrículo esquerdo e a valva mitral, ou de várias desordens do tecido conjuntivo. O aumento da espessura e a redundância do folheto – conhecida como degeneração mixomatosa – são as anormalidades mais comuns, além das alterações estruturais do colágeno em todos os componentes dos folhetos e estrutura anormal das cordas tendíneas¹¹.

Sabe-se que há aumento do teor de glicosaminoglicanas, alterações na relação do colágeno tipo I e III e desarranjo na organização das fibras colágenas e elásticas¹². Recentemente, anormalidades genéticas em *loci* específicos dos cromossomos 11, 13 e 16 também têm sido relacionadas à etiologia dos prolapso^{3,4,13}.

Embora a herança autossômica dominante tenha sido descrita para o PVM nas desordens do tecido conjuntivo, como na Síndrome de Marfan, estudos anteriores têm falhado na tentativa de estabelecer a relação do PVM com os genes do colágeno. Estes resultados negativos podem ter ocorrido por falta de análise sistemática do genoma humano e pela incerteza do diagnóstico fenotípico.

Uma pesquisa recente incluiu 43 indivíduos que viviam com membros de três gerações, com número significativo de portadores de PVM e ausência das características da Síndrome de Marfan. Foi realizada uma avaliação clínica, ecocardiográfica e a análise do genoma, com o uso de um programa denominado SLINK. Araújo e Chaves⁶ demonstraram um novo *locus* autossômico dominante no PVM presente no braço longo do cromossomo 13. Estes encontros confirmaram a heterogeneidade do PVM, previamente encontrado nos cromossomos 11 e 16 e no cromossomo X¹³.

Alguns estudos reportam, ainda, elevada prevalência do prolapso da valva mitral em populações específicas, como na Síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos, sugerindo, de algum modo, relações biológicas entre elas^{14,15}.

Além da associação com a HA, portadores de PVM têm mais chances de desenvolver endocardite infecciosa. Isso se deve ao fluxo turbulento causado pela regurgitação mitral e ao aumento da espessura do tecido valvar. Pacientes jovens¹¹, em especial, também podem apresentar eventos isquêmicos cerebrovasculares, tais como síndrome do pânico, ansiedade, agorafobia¹⁶ e hipotireoidismo¹⁷.

Hiper mobilidade articular (HA)

A hiper mobilidade articular é definida como a capacidade de desempenhar movimentos articulares com amplitude maior que o normal^{18,19}. Sua prevalência depende das características do grupo estudado, determinadas por elementos como idade, sexo, etnia e fatores genéticos que atuam no processo de evolução do movimento. Estudos afirmam que indivíduos do sexo feminino têm maior mobilidade articular do que indivíduos do sexo masculino – mobilidade essa que ainda diminui com a idade^{20,21}. Aproximadamente 30% dos adultos são considerados portadores de HA²².

Deve-se diferenciar os quadros de HA, que se manifestam em algumas doenças hereditárias – como a Síndrome de Marfan, Osteogênese Imperfeita, Síndrome de Achard, Homocistimúria e Hiperlisinemia –, daqueles presentes na população geral¹.

Em todos os casos, há relação com alterações da estrutura do colágeno, mais especificamente o tipo III, e alterações dos genes envolvidos na produção de fibrilina^{19,23}. Também há relação com a frouxidão dos ligamentos, da pele, dos vasos sanguíneos e tecidos musculares adjacentes^{1,2}.

Na população geral, a hiper mobilidade articular é uma condição comum e geneticamente determinada²². Há um novo consenso de que a Síndrome da Hiper mobilidade Articular Benigna é uma desordem multissistêmica, cujas características coincidem com as características das desordens hereditárias do tecido conjuntivo, as quais se incluem a Síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos e a Osteogênese Imperfeita²³.

Até o momento, a base genética da hiper mobilidade comum continua desconhecida. No entanto, estudos das desordens hereditárias do tecido conjuntivo fornecem importantes descobertas sobre os mecanismos subjacentes da HA.

Foram encontradas mutações no gene COL3A1, codificando-se o colágeno tipo III. Recentemente, mutações na molécula não-colágena tenacin-X, uma grande matriz extracelular glicoproteica, têm sido identificadas em um subconjunto de doenças como a Síndrome de Ehlers-Danlos e a Síndrome da Hiper mobilidade Articular. Mutações do gene do colágeno tipo I (COL1A1 e COL1A2) também desempenham papel importante na patogênese da HA¹⁹.

Com foco no diagnóstico, Araújo²⁴ buscou correlacionar diferentes métodos lineares e adimensionais de avaliação da mobilidade articular. Participaram 30 indivíduos assintomáticos, 16 deles do sexo masculino. Foram utilizados os testes de sentar-e-alcançar (TSA), toe-touch (TT), Beighton-Horan (BH), Rosebloom e Flexiteste, sendo este último o único método que se correlaciona significativamente com os demais ($p < 0,005$) e incorpora aspectos relevantes de cada um deles. A melhor associação foi observada entre o flexíndice e o Beighton-Horan, por indicar maior similaridade. Os autores enfatizam que testes desenvolvidos há várias décadas continuaram sendo utilizados rotineiramente, apesar de suas conhecidas limitações.

O Flexiteste é um método de avaliação passiva de 20 movimentos articulares (tabela 1), utilizando uma escala de números inteiros entre 0 e 4 para cada movimento (Figuras 1 e 2). Avaliam-se as articulações do tornozelo, joelho, quadril, tronco, punho, cotovelo e ombro², enquanto o método de Beighton-Horan consiste na avaliação da mobilidade articular do dedo mínimo, punho, cotovelo, joelho e tronco. A obtenção dos valores angulares e as análises bilaterais, com exceção das variáveis coluna vertebral e punho, são realizadas utilizando-se um goniômetro^{20,21}.

Prolapso da valva mitral e hiper mobilidade articular

Araújo e Chaves² avaliaram, por meio do Flexiteste, 125 mulheres com idade média de 50 anos, sendo 31 delas portadoras de prolapso da valva mitral. Foi verificado que as portadoras de PVM são aproximadamente 15% mais flexíveis.

Em 13 das 20 articulações avaliadas, o escore do Flexiteste foi significativamente maior em mulheres com o prolapso.

Em estudo semelhante, os autores analisaram retrospectivamente 124 laudos de avaliações consecutivas de mulheres adultas e não-atletas, realizadas em clínica especializada. Desse total, 34 mulheres tinham o diagnóstico de PVM; as outras 90 não apresentavam diagnóstico ou evidência clínica da característica. Foram verificados índices de massa corporal, eletrocardiograma convencional, força de preensão manual com uso de dinamômetro, teste de sentar-levantar (TSA) e Flexiteste para avaliação da flexibilidade.

O teste de sentar-levantar é simples, fidedigno e de execução rápida. Tem como finalidade avaliar a destreza das ações de sentar e levantar do solo. A interpretação é feita para cada ação, atribuindo-se notas de zero a cinco.

As variáveis cineantropométricas – notadamente peso corporal, flexibilidade, presença de sinais de hiperlaxitude ligamentar e destreza para sentar-se e levantar-se do solo –, foram aquelas que melhor diferenciaram portadores e não portadores de PVM. Essa condição sugere a inclusão da análise de variáveis cineantropométricas na avaliação de mulheres adultas com suspeita ou diagnóstico de PVM⁶.

Yazici e cols.²⁵ investigaram a prevalência da Síndrome da Hiper mobilidade Comum Benigna (BJHMS) em portadores de prolapso da valva mitral (PVM) e a correlação existente entre as características ecocardiográficas da válvula mitral, as propriedades elásticas da parede aórtica e os índices de hiper mobilidade de Beighton-Horan. Os autores analisaram 46 pacientes com prolapso, com idade média de 26,1 anos, sendo 39 mulheres e 25 indivíduos saudáveis (3 homens e 22 mulheres com idade média de 25,4 anos). A presença de Síndrome de Hiper mobilidade Comum Benigna foi avaliada de acordo com os critérios de Beighton-Horan. A prevalência de BJHMS em pacientes com PVM foi significativamente mais alta do que nos indivíduos saudáveis, sendo 45,6% contra

Tabela 1 - Descrição cinesiológica do Flexiteste.

Movimento	Descrição do movimento
I	Flexão dorsal do tornozelo
II	Flexão plantar do tornozelo
III	Flexão do joelho
IV	Extensão do joelho
V	Flexão do quadril
VI	Extensão do quadril
VII	Adução do quadril
VIII	Abdução do quadril
IX	Flexão do tronco
X	Extensão do tronco
XI	Flexão lateral do tronco
XII	Flexão do punho
XIII	Extensão do punho
XIV	Flexão do cotovelo
XV	Extensão do cotovelo
XVI	Adução posterior a partir da abdução de 180° no ombro
XVII	Extensão ou adução posterior do ombro
XVIII	Extensão posterior do ombro
XIX	Rotação lateral do ombro com adução de 90° e flexão de cotovelo a 90°
XX	Rotação medial do ombro com adução de 90° e flexão de cotovelo a 90°

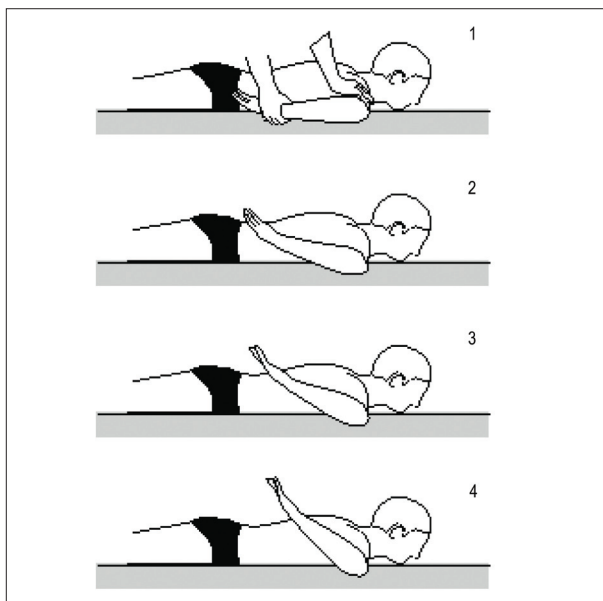


Fig. 1 - Flexiteste: movimento número XX (ARAÚJO; CHAVES, 2005)

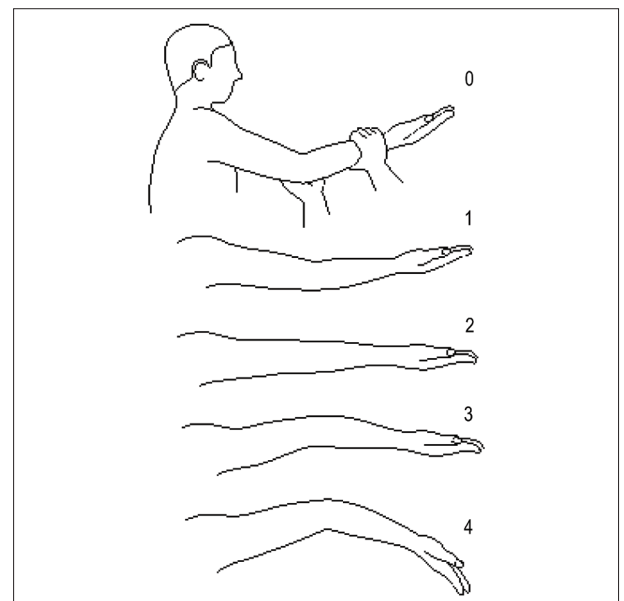


Fig. 2 - Flexiteste: movimento número XV (ARAÚJO; CHAVES, 2005)

12% ($p < 0,001$). O grupo com PVM+BJHMS tinha espessura do folheto mitral anterior aumentada significativamente ($p < 0,001$). Yazici e cols.²⁵ concluíram que a prevalência da BJHMS nos portadores de PVM foi mais frequente do que na população normal – o percentual dessa prevalência chegou a 45%.

Martin-Santos e cols.¹⁶ buscaram avaliar se a Síndrome de Hiper mobilidade é mais frequente em pacientes com desordem de pânico, agorafobia ou ambos, e determinar se o prolapso da valva mitral modifica ou colabora, em parte, com a associação. Participaram da pesquisa 99 pacientes, recentemente diagnosticados e sem tratar a desordem de pânico e agorafobia, e 64 pacientes que nunca tinham sofrido de qualquer desordem de ansiedade. O método consistiu em uma entrevista clínica, na observância dos critérios de Beighton-Horan e num ecocardiograma. A Síndrome de Hiper mobilidade foi encontrada em 67,7% dos pacientes com desordem de ansiedade – estes apresentando 16 vezes mais chances de ter hiper mobilidade. O PVM esteve presente em 5,4% dos pacientes com desordens do pânico e em 17,7% dos pacientes controles.

A HA é significativamente prevalente em pacientes com desordem de pânico, agorafobia ou ambos e pode causar predisposição para ansiedade. No entanto, o prolapso da valva mitral desempenha um papel secundário na associação entre hiper mobilidade e ansiedade¹⁶, resultados de eventuais alterações no escasso colágeno do tecido nervoso central¹⁴.

Gulpek e cols.²⁶, com a mesma finalidade, analisaram 115 indivíduos, divididos em 3 grupos – Grupo 1 ($n=42$): pacientes com desordem do pânico com PVM; Grupo 2 ($n=35$): pacientes com desordem do pânico sem PVM; Grupo 3 ($n=38$) controle: indivíduos que tiveram o prolapso da valva mitral sem nenhuma doença psiquiátrica. Foram utilizados os critérios de Beighton-Horan, para avaliar a Síndrome de Hiper mobilidade, e o ecocardiograma bi-dimensional, a fim de detectar o PVM. A Síndrome de Hiper mobilidade foi identificada em 59,5% dos casos de desordem do pânico e PVM; em 42,9% dos pacientes sem prolapso da valva mitral; e em 52,6% do grupo controle. Gulpek e cols.²⁶ não detectaram associação significativa entre a desordem do pânico e a Síndrome de Hiper mobilidade.

Doença cardiovascular com maior risco de morte é comum na Síndrome de Marfan e estes são portadores de HA. É uma doença hereditária do tecido conjuntivo, de origem genética, autossômica dominante e de expressividade variável. Acomete principalmente os sistemas esqueléticos, oculares e cardiovasculares. A prevalência estimada é de 1/10.000 indivíduos. A origem da doença está na mutação no gene da fibrilina (FBN-1), que se localiza no cromossomo 15. As principais alterações cardiovasculares são a ectasia ânulo-aórtica e o prolapso valvar mitral^{9,15}. Lopez e cols.¹⁴ avaliaram 21 crianças portadoras da Síndrome de Marfan, com idades entre 9 meses e 16 anos, sendo 62% dos indivíduos do sexo

masculino. Após o exame ecocardiográfico, verificou-se uma incidência de 52% dos pacientes com prolapso valvar.

Considerações Finais

A hiper mobilidade articular tem sido tema de diversas discussões por atingir a população comum, predispondo-a a alterações orgânicas diversas de etiologia ainda discutível. Sua característica está relacionada à desordem genética do tecido conjuntivo, o que pode causar dores e alterações músculo-esqueléticas. O prolapso da valva mitral também é uma desordem genética do tecido conjuntivo, com possíveis alterações cromossômicas. É diagnosticado em 2,4% da população geral.

A inclusão de testes de mensuração da mobilidade articular na avaliação clínica pode ser relevante, uma vez que, constatada a presença de HA, deve-se atentar para diversas alterações provenientes desta característica genética – inclusive o PVM. Tal atitude proporciona, desta forma, diagnóstico e tratamento precoce, uma vez que, em muitos casos, há uma evolução de forma assintomática. Faltam, no entanto, estudos que comprovem a relação da HA com a evolução e gravidade do PVM.

As alterações genéticas na composição do colágeno parecem ser a principal causa da HA e do PVM. Contudo, não existem estudos que comprovem totalmente esta relação, embora muitos apontem altas prevalências entre eles. Pesquisas relacionam também o PVM e a HA a distúrbios de ansiedade e pânico, os quais, provavelmente, possuem associações decorrentes das alterações do colágeno, resultantes de eventuais mudanças no escasso colágeno do tecido nervoso central.

Poucos são os estudos que correlacionam prolapso da valva mitral e hiper mobilidade articular, ao comparar-se diversos métodos de avaliação. Além disso, os métodos utilizados para avaliar a mobilidade articular em diversas condições de saúde são considerados antigos e limitados. Necessita-se, ainda, desenvolver estudos histopatológicos associados a testes físicos que comprovem a efetividade dos mesmos, ligando-os às alterações estruturais dos componentes articulares.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Simone Cavenaghi pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Referências

1. Egri D, Yoshinari NH. Hiper mobilidade articular generalizada. *Rev Bras Reumatol.* 1999; 39 (4): 231-6.
2. Araújo CGS, Chaves CPG. Adult women with mitral valve prolapse are more flexible. *Br J Sports Med.* 2005; 39: 720-4.
3. Levine RA, Slaughter SA. Molecular genetics of mitral valve prolapse. *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22 (3): 171-5.
4. Freed LA, Acierno JS Jr, Dai D, Leyne M, Marshall JE, Nesta F, et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1551-9.
5. Leal JC, Gregori F Jr, Galina LE, Thevenard RS, Braile DM. Avaliação ecocardiográfica em pacientes submetidos à substituição de cordas tendíneas rotas. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2007; 22 (2): 184-91.
6. Araújo CGS, Chaves CPG. Prolapso da valva mitral em mulheres adultas: características clínicas, fisiológicas e cineantropométricas. *Rev SOCERJ.* 2007; 20 (2): 112-20.
7. Scordo KA. Mitral valve prolapse syndrome health concerns, symptoms and treatments. *West J Nurs Res.* 2005; 27 (4): 390-405.
8. Savage D, Garrison R, Devereux R, Castelli W, Anderson S, Levy D. Mitral valve prolapse in the general population. I. Epidemiologic features: The Framingham Study. *Am Heart J.* 1983; 106: 571-6.
9. Weyman AE, Scherrer-Crosbie M. Marfan syndrome and mitral valve prolapse. *The J Clin Invest.* 2004; 114: 1543-6.
10. Ismajli J, Shabani X, Manaj R, Emini M, Bajraktari G. Mitral valve prolapse, atrial flutter, and syncope in a young female patient. *Med Sci Monit.* 2006; 12 (11): 110-3.
11. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet.* 2005; 365: 507-18.
12. França HH. Uma interpretação da síndrome do prolapso da válvula mitral. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 74 (5): 453-5.
13. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, Simpson C, Dai D, Marshall JE, et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13. *Circulation.* 2005; 112: 2022-30.
14. Lopez VMO, Perez ABA, Moisés VA, Gomes L, Pedreira PS, Silva CC, et al. Avaliação clínico-cardiológica e ecocardiográfica, sequencial, em crianças portadoras da Síndrome de Marfan. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (5): 314-8.
15. Correia J, Rodrigues D, Silva AM, Sá e Melo A, Providência LA. Calcificação maciça do anel mitral numa adolescente com Síndrome de Marfan: um caso clínico. *Rev Port Cardiol.* 2006; 25 (10): 921-6.
16. Martin-Santos R, Bulbena A, Porta M, Gago J, Molina L, Duro JC. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatr.* 1998; 155 (11): 1578-83.
17. Perretto S, Silva MB, Skare T, Magro CE, Guidolin F. Correlação entre prolapso de valva mitral e disfunção tireoidiana na população lúptica. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2004; 2 (6): 165-7.
18. Lamari NM, Chueire AG, Cordeiro JA. Analysis of joint mobility patterns among preschool children. *Sao Paulo Med J.* 2005; 123(3): 119-23.
19. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology.* 2006; 45: 502-7.
20. Cavenaghi S, Folchini AER, Marino LHC, Lamari NM. Prevalência de hiper mobilidade articular e sintomas algícos em trabalhadores industriais. *Arq ciênc saúde.* 2006; 13 (2): 66-70.
21. Lamari NM, Marino LC, Cordeiro JA, Pellegrini AM. Flexibilidade anterior do tronco adolescente após o pico da velocidade de crescimento em estatura. *Acta Ortop Bras.* 2007; 15 (1): 25-29.
22. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, Spector TD, Macgregor A. The genetic epidemiology of joint hypermobility. *Arthritis Rheumatism.* 2004; 50 (8): 2640-4.
23. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related?. *Arch Dis Child.* 1999; 80: 188-91.
24. Araújo CGS. Correlação entre diferentes métodos lineares e adimensionais de avaliação da mobilidade articular. *Rev Bras Ciênc e Mov.* 2000; 8 (2): 25-32.
25. Yazici M, Ataoglu S, Makarç S, Kolbas M, Erbilin E, Albayrak S, et al. The relationship between echocardiographic features of mitral valve and elastic properties of aortic wall and beighton hypermobility score in patients with mitral valve prolapse. *Romatizma.* 2002; 17 (2): 67-76.
26. Gulpek D, Bayraktar E, Akbay SP, Capaci K, Kayikcioglu M, Aliev E, et al. Joint hypermobility syndrome and mitral valve prolapse in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Sep; 28(6): 969-73.