

## CAPÍTULO 17

### MÉTODOS CONTEMPORÂNEOS DE GESTÃO DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA: PATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E OPÇÕES DE TRATAMENTO

Claudio Alves Senne;  
Guilherme Ruiz Polatto;  
Livia Huck;  
Mariana de Paula Peres;  
Renan Murilo Dias de Moraes;  
Renato Cabral de Paula;  
Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza;  
Tiago Cherbo;  
Delfino da Costa Machado Filho.

---

#### RESUMO

Os aneurismas da aorta torácica (AAT) representam uma condição grave e potencialmente fatal, caracterizada pela dilatação anormal da parede da aorta na região do tórax. Essa dilatação pode ocorrer devido a uma variedade de fatores, incluindo aterosclerose, hipertensão arterial, trauma ou doenças genéticas, como a síndrome de Marfan. Embora muitos aneurismas da aorta torácica sejam assintomáticos, podem apresentar sintomas graves quando ocorre ruptura ou dissecção da parede arterial, resultando em dor torácica intensa, dificuldade respiratória e até mesmo choque circulatório. O diagnóstico precoce é essencial para prevenir complicações graves e geralmente envolve o uso de técnicas de imagem avançadas, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. O tratamento varia de acordo com o tamanho do aneurisma, da presença de sintomas e do risco de complicações. Em muitos casos, a vigilância cuidadosa com acompanhamento regular é suficiente, enquanto em outros casos, pode ser necessária intervenção cirúrgica para reparo do aneurisma ou implante de prótese endovascular. Avanços recentes na compreensão da fisiopatologia dos aneurismas da aorta torácica têm levado a uma melhoria significativa nas estratégias de diagnóstico e tratamento. A abordagem multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, cirurgiões vasculares, radiologistas e geneticistas, é fundamental para fornecer o melhor cuidado ao paciente.

**Palavras-chave:** Aneurisma da aorta torácica. Aorta torácica. Aneurisma aórtico. Aterosclerose aórtica. Dissecção aórtica.

## **1. DEFINIÇÃO**

O aneurisma da aorta é uma doença definida como dilatação da aorta com aumento do diâmetro pelo menos 50% maior do que o esperado para o mesmo segmento aórtico em indivíduos não afetados da mesma idade e sexo. Os aneurismas da aorta são descritos por seu tamanho, localização, morfologia e causa. Existem diferenças estruturais marcantes entre a aorta torácica e abdominal. Diferentes origens embriológicas desses segmentos provavelmente levam a essas diferenças e à heterogeneidade patológica resultante<sup>1</sup>.

A maioria dos indivíduos acometidos é diagnosticada incidentalmente no estágio assintomático ou identificada no contexto de padrões de doença síndrômica. A degeneração medial com fragmentação das fibras elásticas é o mecanismo subjacente à formação do aneurisma da aorta torácica (AAT)<sup>2</sup>. As alterações microscópicas nas aortopatias genéticas se assemelham às alterações degenerativas, mas ocorrem em idade mais precoce<sup>3</sup>. A incidência de AAT é estimada em cerca de 6 a 10 casos por 100.000 pessoas/ano, com incidência geral estável com base no banco de dados do Rochester Epidemiology Project<sup>3-5</sup>.

## **2. CLASSIFICAÇÃO**

Síndrome de Marfan (SMF), síndrome de Loeys-Dietz (SLD), síndrome vascular de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, válvula aórtica bicúspide (VAB) e doença familiar do aneurisma da aorta torácica são algumas das condições genéticas comuns que estão associados ao AAT. Alguns são distúrbios de um único gene, enquanto outros são mais complexos/poligênicos. O padrão de herança em SMF e SLD é autossômico dominante. É possível que a história familiar seja negativa quando uma nova variação na sequência genética se desenvolve no paciente índice. Na doença familiar do aneurisma da aorta torácica, o teste genético tem um rendimento menor do que nas aortopatias síndrômicas, mas ainda identifica uma mutação causadora da doença em cerca de 20% dos casos<sup>6,7</sup>.

O padrão de herança na VAB é melhor descrito como agrupamento familiar e os resultados dos testes genéticos geralmente são negativos. Uma história familiar completa pode produzir evidências de AAT, uma condição síndrômica, VAB ou morte prematura em membros da família. Um exame físico direcionado procura características extracardíacas e cardíacas de displasia do tecido conjuntivo. Os achados do exame cutâneo incluem estrias, cicatrizes atróficas e pele translúcida. Os achados do tecido conjuntivo musculoesquelético incluem estatura alta, membros longos, escoliose e deformidades pectus. Os achados cardíacos são aqueles que sugerem VAB e doença mixomatosa da valva mitral, incluindo cliques de ejeção aórtica, ejeção aórtica e sopros regurgitantes, e cliques mesossistólicos apicais com sopros apicais sistólicos tardios ou holossistólicos<sup>8</sup>.

A imagem multimodal é usada para identificar aneurismas da aorta, aneurismas arteriais e tortuosidade arterial. Em pacientes com VAB, a ressonância magnética (RM) de fluxo quadridimensional pode ser usada para identificar padrões de fluxo alterados e estresse de cisalhamento da parede aórtica, que podem causar dilatação aórtica. Embora essa tecnologia possa fornecer informações adicionais sobre a progressão do aneurisma, ela permanece em investigação. Atualmente não é usado o algoritmo de tomada de decisão para selecionar pacientes para cirurgia profilática. Os testes genéticos estão agora disponíveis e têm um custo mais baixo do que no passado. Vários laboratórios oferecem painéis de testes genéticos AAT, que muitas vezes são cobertos por seguros médicos<sup>8</sup>.

O teste genético é mais útil em pacientes jovens, naqueles com provável aortopatia síndrômica e naqueles com padrão familiar de aneurisma da aorta. O uso de testes genéticos está claramente estabelecido em condições síndrômicas como SMF e SLD<sup>8</sup>. As diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para o tratamento da doença aórtica também recomendam testes genéticos em pacientes com histórico familiar positivo, especialmente se tiverem menos de 60 anos. Uma consulta médica de genética ajuda a determinar qual os pacientes se beneficiarão dos testes de painel de aortopatia e também é útil na interpretação dos resultados e no aconselhamento dos pacientes<sup>9</sup>.

### **3. EPIDEMIOLOGIA**

Anatomicamente, os aneurismas da aorta são referidos como aneurismas da aorta torácica (AAT), aneurismas da aorta abdominal (AAA) e aneurismas da aorta toraco-abdominal (AATA), sendo esses últimos resultados de vários graus de dilatação contínua da aorta descendente que se estende até a aorta na cavidade abdominal<sup>10</sup>. Embora tanto o AAT quanto o AAA compartilhem uma série de semelhanças, cada um tem suas próprias características, que contribuem para a fisiopatologia, o diagnóstico, as variações no manejo e a vigilância em longo prazo.

O AAT se refere à doença aórtica na cavidade torácica, que começa ao nível da válvula aórtica e se estende até a 12<sup>a</sup> vértebra torácica ao nível do hiato diafragmático, sendo um processo indolente com uma incidência anual de aproximadamente 6 a 10 casos por 100.000 pacientes/ano, embora a incidência seja provavelmente subestimada dada a natureza assintomática da doença, a falta de diretrizes de triagem de rotina e a alta mortalidade pré-hospitalar em casos de doença aguda. dissecção ou ruptura aórtica<sup>10,11</sup>. Pode afetar vários segmentos da aorta. Sabe-se que a maioria dos AAT – cerca de 60% – ocorre na raiz da aorta ou na aorta ascendente, enquanto quase 10% podem afetar o arco aórtico<sup>12,13</sup>. Não é incomum que pacientes com doença aórtica tenham aneurismas em vários locais, pois AAT e AAA ocorrem concomitantemente em aproximadamente 20% dos indivíduos<sup>14</sup>.

### **4. FISIOPATOLOGIA DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA**

Uma característica patognomônica dos AAT é a degeneração medial cística, um processo caracterizado pela depleção de células musculares lisas vasculares (vSMCs), defeitos na arquitetura do colágeno, fragmentação de fibras elásticas e acúmulo de proteoglicanos na mília aórtica<sup>15</sup>. Normalmente, a aorta é composta por três camadas: íntima, média e adventícia. A túnica íntima – a camada mais interna do vaso – consiste em uma única fileira de endotélio vascular e sustenta a lâmina elástica interna, enquanto a túnica média – a camada intermediária – é formada por fibras elásticas orientadas concêntrica e longitudinalmente. Ambas são responsáveis pela resistência à tração e elasticidade da aorta. A túnica adventícia – a camada mais externa da aorta –, por sua vez, é composta de abundante tecido conjuntivo, vasa vasorum e feixes nervosos que sustentam e ancoram o vaso do lado de fora<sup>16</sup>.

Em uma aorta torácica saudável, as vSMCs produzem a matriz extracelular (MEC), que contém principalmente de colágeno e elastina, as proteínas essenciais da parede aórtica. As fibras elásticas são distensíveis com baixa resistência à tração, e as fibras colágenas fornecem resistência à tração em pressões mais altas, permitindo que a aorta atue como um reservatório elástico capaz de absorver o fluxo sanguíneo pulsátil sistólico do coração esquerdo antes de distribuir o sangue a jusante durante a diástole. Proteínas MEC e vSMCs formam uma unidade funcional que mantém a resistência à tração aórtica. Histologicamente, em comparação com uma aorta ascendente normal, os AAT apresentam mais desorganização e fragmentação das fibras elásticas mediais. Em comparação, os AAA exibem uma destruição ainda mais generalizada das fibras elásticas mediais, juntamente com a substituição da MEC fibrocolágena<sup>17,18</sup>.

Vários estudos relataram que a disfunção do vSMC continua sendo um fator chave na formação e progressão da doença aneurismática. Tanto no AAT quanto no AAA, a ruptura homeostática da MEC promove instabilidade do vSMC, descolamento, migração subsequente e apoptose. A doença aneurismática também afeta a capacidade das vSMCs de passarem por uma mudança entre fenótipos sintéticos e contráteis. As vSMCs contráteis desempenham um papel central na mecanotransdução e na integridade dos vasos e expressam um maior número de marcadores contráteis, enquanto as vSMCs sintéticas representam o fenótipo proliferativo<sup>19-21</sup>.

Durante a progressão do aneurisma, o equilíbrio entre vSMCs contráteis e proliferativas é alterado para vSMCs sintéticos, que está associado ao aumento da produção de enzimas proteolíticas por vSMCs proliferativas e subsequente formação de aneurisma, embora o mecanismo exato desse processo permaneça desconhecido<sup>21</sup>.

## **5. GENÉTICA DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA**

### **5.1 SÍNDROME DE MARFAN**

A síndrome de Marfan (SMF) é uma doença autossômica dominante do tecido conjuntivo com prevalência de 2 a 3 por 10.000 pessoas<sup>21</sup>. Ocorre

mais comumente devido a uma mutação FBN1, localizada no cromossomo 15q21.1, que codifica uma glicoproteína rica em cisteína, a fibrilina-1, considerada um componente essencial das microfibrilas de ligação ao cálcio incorporadas na MEC, que fornece suporte estrutural de força a vários tecidos. É mais prevalente na túnica adventícia e na túnica média da aorta. Até o momento, mais de 1.800 mutações com vários graus de penetrância foram descritas<sup>22,23</sup>.

A SMF é comumente herdada em um padrão autossômico dominante, mas mutações de novo podem ocorrer e são responsáveis por cerca de um terço de todos os casos. Esse distúrbio produz alterações significativas nas fibras conjuntivas dos sistemas musculoesquelético, ocular e cardiovascular, afetando o desenvolvimento e a função de múltiplos órgãos. As manifestações cardiovasculares mais comuns incluem a formação de aneurisma da aorta do seio de Valsalva, aneurisma da aorta torácica descendente e abdominal, prolapso da válvula mitral e dilatação da artéria pulmonar. A tortuosidade aórtica é uma manifestação incomum e considerada um marcador de piores desfechos cardiovasculares<sup>24</sup>.

Vários mecanismos pelos quais as mutações do FBN1 contribuem para a doença da aorta torácica foram propostos. Mutações de FBN1 podem levar ao aumento da suscetibilidade à proteólise induzida por MMP, embora esses efeitos possam ser neutralizados pela administração de doxiciclina, um conhecido inibidor inespecífico de MMP, como demonstrado em um modelo de camundongo. Além disso, a administração de doxiciclina pode ser superior à do betabloqueador, devido à sua capacidade de normalizar a rigidez aórtica, a contratilidade do músculo liso e o relaxamento aórtico<sup>25</sup>. Outro mecanismo proposto para doença da aorta torácica na SMF envolve o fator transformador de crescimento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ). O aumento da ativação do TGF- $\beta 1$  e das mães subsequentes contra a sinalização do homólogo decapentaplégico 2 (SMAD2) na SMF pode contribuir para a apoptose do vSMC e impedir a cicatrização do tecido aórtico<sup>26</sup>.

A SMF neonatal – um genótipo e fenótipo distintos no espectro de Marfan – é caracterizada por doença multivalvular de início precoce e rapidamente progressiva, com insuficiências graves das válvulas tricúspide e mitral. Seu prognóstico é ruim, com quase 95% de mortalidade por insuficiência cardíaca congestiva no primeiro ano de vida<sup>27,28</sup>. Em comparação com o tipo neonatal, a forma clássica da SMF permite a sobrevivência até à idade adulta, mas a esperança média de vida ainda é significativamente reduzida quando comparada com a população em geral. A principal causa de morbidade e mortalidade nessa população de pacientes está associada à dissecação ou ruptura aguda da aorta, sendo responsável por quase 80% das mortes<sup>29-31</sup>.

O manejo da SMF se concentra na prevenção das manifestações primárias da doença e inclui terapia médica com agentes que reduzem o estresse hemodinâmico na parede aórtica. Estudos demonstraram benefícios do uso prolongado de bloqueio beta-adrenérgico em pacientes de todas as

faixas etárias, incluindo crianças pequenas. Descobriu-se que os pacientes que receberam betabloqueadores apresentaram crescimento mais lento da raiz da aorta e melhorou a sobrevida em comparação com a população não tratada, embora alguns ainda tenham progredido para desenvolver complicações cardiovasculares que justificam intervenção cirúrgica<sup>32,33</sup>.

Resultados semelhantes foram relatados em estudos utilizando bloqueio do receptor de angiotensina (BRA), incluindo proteção aditiva quando usado em combinação com betabloqueadores<sup>34-37</sup>. As diretrizes do ACC/AHA sobre o tratamento da doença aórtica recomendam o início do bloqueio beta-adrenérgico ou um BRA administrado em doses máximas toleradas como uma recomendação de classe I<sup>38</sup>.

A imagem cardíaca é essencial, não apenas para estabelecer o diagnóstico, mas também para acompanhar a progressão da doença. As diretrizes do ACC/AHA recomendam imagens de diagnóstico e vigilância por meio de um ecocardiograma transtorácico (ETT) para avaliar a patologia valvar e monitorar alterações no tamanho da raiz da aorta e da aorta torácica ascendente, e/ou uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética da aorta torácica, se a raiz da aorta ou a aorta ascendente for visualizada de forma subótima (recomendação classe I)<sup>38</sup>.

Os exames de imagem devem ser realizados 6 meses após o diagnóstico inicial para avaliar a taxa de crescimento da aorta e podem ser seguidos de exames de imagem de vigilância anuais se os diâmetros da aorta estiverem estáveis. O tamanho do aneurisma e a taxa de crescimento aneurismático são fatores-chave na determinação do momento do reparo operatório<sup>39</sup>.

A intervenção cirúrgica para substituir a raiz da aorta e aorta ascendente por um enxerto valvar composto (CVG) é recomendada quando o diâmetro da raiz da aorta é  $\geq 5$  cm (recomendação de classe I), embora o tratamento cirúrgico mais precoce possa ser considerado em pacientes com diâmetro da raiz da aorta  $\geq 4,5$  cm e características de alto risco, como história familiar de dissecação aórtica, rápido crescimento aneurismático ( $\geq 0,3$  cm/ano), raiz aórtica difusa e dilatação da aorta ascendente ou tortuosidade acentuada da artéria vertebral (recomendação classe IIa) ou com cruz – relação entre área seccional da aorta e altura do paciente  $\geq 10$  cm<sup>2</sup>/m (recomendação classe IIa)<sup>38,40</sup>.

O teste genético pode ser considerado em pacientes com características de SMF, doença da aorta torácica de início precoce, aqueles com história familiar conhecida de aneurismas ou dissecações aórticas, intracranianas ou periféricas, ou história familiar de morte súbita inexplicável em uma primeira ou segunda fase. A imagem da aorta torácica dos familiares dos indivíduos afetados também é recomendada<sup>38</sup>.

## **5.2 SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ**

A síndrome de Loeys-Dietz (SLD) é uma doença rara e autossômica dominante do tecido conjuntivo associada a mutações nos genes do receptor

beta do fator de crescimento transformador (TGF $\beta$ R1 / TGF $\beta$ R2), no gene SMAD3 e nos genes TGF $\beta$ 2/ TGF $\beta$ 3. A herança de novo também pode ser observada. O distúrbio é caracterizado por envolvimento sistêmico generalizado, incluindo anormalidades craniofaciais, musculoesqueléticas, neurológicas e vasculares. Os fenótipos existentes de SLD são divididos em 5 tipos, refletindo sua gravidade, sendo o tipo 1 o fenótipo mais grave e o tipo 5 o menos grave. Todos os fenótipos da síndrome SLD apresentam riscos cardiovasculares significativos, embora o espectro clínico completo dessa doença permaneça desconhecido. Semelhante à SMF, os aneurismas da raiz da aorta são comuns e podem estar associados à insuficiência aórtica<sup>41</sup>.

Outras características cardiovasculares incluem tortuosidade arterial difusa, aneurismas que afetam os ramos arteriais do pescoço e vasos intracranianos, juntamente com a aorta torácica e abdominal e seus ramos distais, defeitos cardíacos congênitos, como válvula aórtica bicúspide, persistência do canal arterial e defeitos do septo atrial. Aneurismas da artéria coronária e dissecções espontâneas da artéria coronária também foram relatados<sup>42,43</sup>. Estudos verificaram que a sobrevida média de pacientes com SLD é de cerca de 37 anos de idade, e observou-se que a mortalidade ocorre principalmente devido a dissecções da aorta torácica ou abdominal, ruptura ou hemorragia cerebral grave. Dissecções aórticas podem ocorrer sem dilatação arterial acentuada<sup>44,45</sup>.

A SLD demonstra uma prevalência semelhante de formação de aneurisma aórtico em comparação com outras aortopatias hereditárias, como a SMF, a síndrome vascular de Ehlers-Danlos ou a síndrome de Turner. Porém, o risco de dissecções é muito maior em pacientes com SLD e tende a ocorrer em idades mais jovens<sup>46</sup>. As diretrizes do ACC/AHA recomendam um ETT basal para determinar inicialmente o diâmetro da raiz da aorta e da aorta ascendente, seguido por uma repetição do exame 6 meses depois para avaliar a taxa de crescimento da aorta (recomendação classe I). Se a doença estiver estável aos 6 meses, recomenda-se vigilância anual. Em pacientes com aorta dilatada ou dissecada no início do estudo, deve-se realizar vigilância anual com TC ou RM (recomendação de classe I)<sup>38</sup>.

Devido à propensão de os aneurismas afetarem os ramos arteriais – que vão desde o pescoço e vasos intracranianos até a aorta torácica e abdominal e seus ramos distais – os pacientes com SLD se beneficiam de uma triagem inicial da cabeça à pelve com tomografia computadorizada ou ressonância magnética (recomendação de classe I). Semelhante ao tratamento médico da SMF, as diretrizes do ACC/AHA também recomendam o tratamento médico com doses máximas toleradas de um betabloqueador ou um regime BRA (classe IIa), embora orientem limiares mais baixos para intervenções cirúrgicas profiláticas na raiz da aorta e no tórax. A abordagem cirúrgica, por sua vez, permanece baseada na variante genética específica, na taxa de crescimento da doença aórtica, nas características extra-aórticas e nas preferências do paciente<sup>38</sup>.

Casos de SLD com características de alto risco – mulheres com tamanho corporal menor com mutação TGFβ2, características extra-aórticas graves, história familiar de dissecação aórtica, taxa de crescimento aórtico >0,3 cm/ano – e mutações atribuíveis a uma variante patogênica em TGFβ1 ou TGFβ2 podem se beneficiar de raiz aórtica profilática e substituição de aorta ascendente com diâmetro ≥4,0 cm. Em pacientes com mutações isoladas de TGFβ1 ou TGFβ2, sem características de alto risco ou mutações em SMAD3 ou TGFβ2, a substituição cirúrgica é recomendada com diâmetro ≥4,5 cm<sup>46-49</sup>.

### **5.3 SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS**

A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um grupo de doenças heterogêneas do tecido conjuntivo que ocorrem devido ao metabolismo anormal do colágeno. Sua classificação internacional mais recente reconhece 13 subtipos distintos, mas seus subtipos clássicos e hiper móveis são responsáveis por mais de 90% dos casos. A prevalência estimada varia de 1:5.000 a 1:250.000 nascimentos. A SED vascular, anteriormente conhecida como SDE tipo IV, resulta de uma mutação autossômica dominante no gene COL3A1 que codifica a cadeia alfa-1 (III) do colágeno, também conhecida como cadeia alfa 1 do colágeno tipo III<sup>50</sup>.

Até o momento, mais de 700 mutações COL3A1 foram detectadas, e a maioria delas representa mutações missense que interrompem a formação da estrutura normal do colágeno tripla hélice<sup>50</sup>. O colágeno tipo III é um importante componente estrutural de órgãos ocos, como vasos sanguíneos e trato reprodutivo e gastrointestinal. Outras funções incluem interação intraluminal direta com plaquetas na cascata de coagulação e cicatrização de feridas. O colágeno tipo III constitui 5 a 20% de todo o conteúdo de colágeno em humanos<sup>51</sup>.

Entre os subtipos de SED, a SED vascular tem menos características clássicas – a hiperextensibilidade da pele não é observada, mas é translúcida com veias superficiais proeminentes, e a hiper mobilidade articular é incomum –, mas apresenta o pior prognóstico devido ao risco aumentado de dissecações arteriais espontâneas – vasos médios a grandes são favorecidos – e ruptura intestinal e uterina em idade jovem. Os ramos proximais do arco aórtico, aorta descendente, aorta abdominal e ramos distais, como as artérias renal, mesentérica, ilíaca e femoral, são particularmente afetados<sup>52</sup>. A expectativa de vida é bem limitada, pois até 25% dos pacientes com SED vascular apresentam sua primeira complicação antes dos 20 anos e mais de 80% dos pacientes apresentam seu primeiro evento aos 40 anos. A idade média de morte é estimada em aproximadamente 50 anos<sup>53</sup>.

Faltam diretrizes específicas de manejo para SED vascular, mas a triagem e o manejo médico incluem imagens iniciais da cabeça à pelve (TC/RM) com imagens de vigilância anuais subsequentes, com controle agressivo da pressão arterial e prevenção de grandes flutuações da pressão arterial para reduzir o risco de hipertensão arterial, dissecações e rupturas. Os



betabloqueadores são utilizados em pacientes com SED vascular, embora faltem evidências sobre os benefícios dos betabloqueadores e BRA. Um estudo que avaliou o uso de celiprolol – um antagonista  $\beta$ -1 misto e agonista  $\beta$ -2 parcial – em pacientes com SED vascular e descobriu que o medicamento poderia potencialmente estender o tempo para complicações vasculares<sup>54</sup>.

Um estudo observacional revelou mortalidade significativamente menor e escores de progressão clínica em pacientes tratados com betabloqueadores ou BRA<sup>55</sup>. Devido à fragilidade do tecido e ao alto risco de perfurações e subseqüentes complicações hemorrágicas, o tratamento cirúrgico invasivo acarreta um risco aumentado nessa população de pacientes, embora pacientes com rápido crescimento aneurismático arterial devam ser considerados para tratamento<sup>38,56</sup>. Todas as decisões sobre intervenção devem incluir a tomada de decisão compartilhada por meio de uma abordagem multidisciplinar de equipe cardíaca<sup>57,58</sup>.

#### **5.4 ANEURISMAS FAMILIARES DA AORTA TORÁCICA**

Os aneurismas familiares da aorta torácica representam uma forma de doença progressiva da aorta torácica na ausência de síndromes genéticas conhecidas. Ao contrário dos aneurismas sindrômicos conhecidos por estarem associados a variantes patogênicas no sinal TGF- $\beta$  e genes relacionados à MEC, uma proporção significativa – aproximadamente de 20% – da doença da aorta torácica familiar resulta de componentes alterados do aparelho contrátil de vSMCs, comumente codificados por MYLK, genes ACTA2, MYH11 e PRKG1<sup>59</sup>.

O gene MYLK codifica uma quinase de cadeia leve de miosina (MLCK), uma quinase onipresente, cujo alvo é fosforilar a cadeia leve reguladora (RLC) da miosina II lisa e não muscular. No nível molecular, a fosforilação de RLC aumenta a ATPase da miosina II ativada por actina e regula muitas funções das células musculares mediadas pelo citoesqueleto celular, incluindo endocitose, secreção, citocinese e migração<sup>60</sup>.

O MLCK é altamente expresso em vários SMCs, onde a fosforilação de RLC promove a contração do músculo liso em órgãos ocos. Um modelo de camundongos in vivo demonstrou que a deleção direcionada de MLCK específica do músculo liso resulta em uma redução significativa na fosforilação de RLC, contribuindo para vários graus de comprometimento contrátil arterial com hipotensão resultante e disfunção do músculo liso nos tratos gastrointestinal e urinário. O exame histológico das aortas de camundongos experimentais revelou alterações moleculares consistentes com o desenvolvimento de AAT, incluindo conjuntos de proteoglicanos no meio aórtico, aumento da expressão de lumican e decorina, aumento da coloração de colágeno na camada adventícia da aorta e aumento de expressão MMP-2<sup>61</sup>.

A função contrátil normal da aorta torácica é altamente dependente das interações entre filamentos finos e grossos, compostos pela isoforma específica do músculo liso das proteínas alfa-actina e  $\beta$ -miosina, codificadas

pelos genes ACTA2 e MYH11, respectivamente. A alfa-actina é a proteína mais abundante em vSMCs diferenciadas, enquanto ACTA2 é um dos genes mais mutados, responsável por cerca de 12% a 21% de todos os casos familiares de aneurismas e dissecções da aorta torácica<sup>62</sup>.

O mecanismo que leva a esses eventos corresponde à capacidade prejudicada das vSMCs de se contraírem em resposta a alterações na pressão de pulso na aorta. Além da doença da aorta torácica, as mutações no ACTA2 também foram associadas ao aparecimento prematuro de doença arterial coronariana familiar e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, incluindo a doença de Moyamoya, sugerindo que uma mutação em um único gene pode desencadear uma variedade de patologias vasculares em um grupo familiar<sup>63,64</sup>. A contribuição das mutações ACTA2 para doenças vasculares não familiares não foi significativa. Em uma grande série de casos internacionais de indivíduos com mutações ACTA2 – heterozigotos, exceto uma mutação missense homozigótica –, quase 50% dos pacientes apresentaram um evento aórtico, com a grande maioria (~88%) desses indivíduos com dissecções da aorta torácica<sup>65</sup>.

As dissecções do tipo A foram mais prevalentes – cerca de 54% – em uma idade média de 36 anos, enquanto as dissecções do tipo B ocorreram em uma idade mais jovem, aproximadamente 27 anos. Além disso, os eventos aórticos foram mais prevalentes nos homens – cerca de 62% – do que nas mulheres – aproximadamente 38% –, embora a idade mediana no momento do primeiro evento aórtico não tenha sido influenciada pelo gênero. O risco global de mortalidade por um evento aórtico agudo foi de 25% em uma idade média de 36 anos. Apesar das variações significativas no diâmetro da raiz da aorta e da aorta ascendente no momento da dissecção, um terço dos pacientes apresentou dissecções aórticas com diâmetro <5 cm. Os aneurismas associados ao ACTA2, por sua vez, envolveram toda a aorta ascendente, desde os seios de Valsalva até o arco aórtico<sup>65</sup>.

Outros estudos também reconheceram o papel das mutações genéticas associadas à predisposição herdada para AAT e dissecções<sup>66,67</sup>. Em um estudo sobre o sequenciamento completo do exoma de parentes distantes afetados por doença da aorta torácica e o sequenciamento Sanger de indivíduos afetados por doença familiar da aorta torácica, a presença da mesma variante rara do gene PRKG1, PRKG1 c.530G>A (p.Arg177Gln), foi identificada. Em uma aorta saudável, o gene PRKG1 codifica a proteína quinase dependente de cGMP tipo I (PKG-1) que controla o relaxamento do vSMC. Alterações no p.Arg177Gln desencadeiam um aumento na atividade da PKG-1 e subsequente redução na fosforilação do RLC, diminuindo a contração do vSMC<sup>68</sup>.

Nesse estudo, a maioria dos indivíduos com mutação positiva e parentes afetados pelo defeito p.Arg177Gln – aproximadamente 63% – apresentou dissecções aórticas agudas e 37% apresentaram aumento da raiz da aorta. Observou-se que dissecções agudas da aorta ocorriam a partir dos 17 anos e eram igualmente penetrantes em homens e mulheres. Enquanto

as mulheres com alterações no p.Arg177Gln apresentaram dissecções torácicas em idade mais jovem do que com dilatação da raiz da aorta, os homens não mostraram o mesmo resultado. Uma revisão da patologia do tecido aórtico dos indivíduos afetados foi consistente com a patologia típica da doença da aorta torácica. A análise demonstra a complexidade das interações genéticas entre variantes raras do PRKG1 e a doença aórtica torácica hereditária e fornece mais evidências de que a contratilidade saudável do vSMC é essencial para manter a integridade da aorta torácica<sup>68</sup>.

O modo de herança predominante nos aneurismas familiares da aorta torácica é autossômico dominante, com vários graus de penetrância e expressividade variável. Além disso, existem padrões familiares de agrupamento de aneurismas, com uma separação distinta entre aneurismas torácicos ascendentes e descendentes e AAA. Os aneurismas familiares tendem a ocorrer mais tarde, mas crescem a uma taxa mais elevada em comparação com as aortopatias sindrômicas<sup>69,70</sup>. A idade média dos indivíduos afetados foi previamente encontrada em 63,8 anos para homens e 67 anos para mulheres<sup>71</sup>.

Parentes de primeiro grau de pacientes com aneurismas dissecantes da aorta torácica, particularmente do sexo masculino, também apresentaram um risco 3 vezes maior de morte súbita, devido, provavelmente, a aneurismas dissecados da aorta. No maior estudo transversal de vigilância de parentes em risco de indivíduos com aortopatias familiares, até metade dos pacientes afetados por aneurismas torácicos familiares tinha parentes afetados, incluindo aqueles com raiz da aorta/diâmetro da aorta ascendente >5 cm<sup>72</sup>.

Dados os riscos significativos associados às complicações das dissecções agudas da aorta, as diretrizes recomendam o teste genético em cascata em pacientes com características sindrômicas; história familiar conhecida de aneurismas aórticos, intracranianos ou periféricos; morte súbita inexplicável, especificamente em parentes de primeiro grau; e naqueles com diagnóstico de aortopatia de início precoce (<60 anos). Os testes genéticos devem ser seguidos por imagens da aorta em pacientes com variantes patológicas identificadas. Nos casos em que uma variante patogênica não pode ser identificada por meio de testes genéticos, no entanto, a imagem da aorta torácica torna-se o único método confiável para diagnosticar aneurismas torácicos em famílias de alto risco e deve ser buscada<sup>73</sup>.

Cirurgias eletivas profiláticas são consideradas em pacientes com aneurismas de aorta torácica familiares, dados os maiores riscos de dissecção e ruptura em comparação com aneurismas que não são mediados geneticamente. Geralmente, a cirurgia profilática é justificada quando o diâmetro máximo da raiz da aorta atinge  $\geq 5$  cm. Porém, o reparo aórtico profilático pode ser considerado naqueles com diâmetros  $\geq 4,5$  cm e que tenham história familiar conhecida de dissecção aórtica <5 cm. Da mesma forma, pacientes com crescimento rápido documentado de aneurisma ( $\geq 0,5$  cm em 1 ano ou  $\geq 0,3$  cm em 2 anos consecutivos), ou uma história familiar de morte súbita inexplicável em <50 anos de idade, podem se beneficiar de

um reparo por cirurgiões experientes em cirurgia de aorta em um diâmetro menor<sup>74,75</sup>.

## **5.5 VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE**

A válvula aórtica bicúspide (VAB) é a anomalia cardíaca congênita mais comum e ocorre em 1 a 2% da população, com forte predominância masculina<sup>76</sup>. Tem sido associada a várias condições cardiovasculares, incluindo insuficiência da válvula aórtica, estenose aórtica, endocardite infecciosa, coarctação da aorta e aneurismas da aorta. Em comparação com a população em geral, os pacientes com VAB, especialmente os homens, são mais propensos a desenvolver doença aneurismática, e vários estudos mostraram que 20 a 30% dos pacientes apresentam aumento progressivo do aneurisma<sup>77,78</sup>.

Embora qualquer segmento da aorta ascendente possa estar envolvido, o local mais comum para aneurismas torácicos relacionados à VAB é a aorta ascendente tubular. A patogênese desse processo é atribuída ao estresse hemodinâmico significativo na parede aórtica, devido ao fluxo assimétrico de alta velocidade através da válvula bicúspide, levando à fragmentação das fibras elásticas, redução da expressão de colágeno e apoptose de vSMC. Além disso, foi observada variação na expressão das enzimas MMP e TIMP em vários locais da aorta, com níveis mais elevados de MMP-2 e TIMP-3 concentrados na concavidade da aorta ascendente, sugerindo processos celulares ativos específicos do local<sup>79,80</sup>.

Embora o risco estimado de dissecções aórticas nesses pacientes tenha sido relatado como sendo 8 vezes maior do que na população em geral, o risco geral permanece baixo, em 0,03%/ano<sup>81</sup>. Um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com VAB identificou que a incidência de dissecção aórtica foi de 3,1 por 10.000 pacientes/ano em comparação com a população geral do local avaliado. Em pacientes com 50 anos de idade ou mais, a incidência de dissecção aórtica e aneurismas aórticos foi de 17,4 e 44,9 casos por 10.000 pacientes/ano, respectivamente<sup>81</sup>.

Um dos estudos longitudinais mais abrangentes de indivíduos afetados pela VAB registrou que nenhuma deterioração hemodinâmica significativa foi observada durante um período de 20 anos. As taxas de mortalidade nesses pacientes foram semelhantes em comparação com a população geral. Dilatação acelerada da aorta ascendente foi observada em cerca de 40% dos pacientes. Apesar de uma baixa mortalidade geral, a morbidade foi significativa, mas principalmente associada a defeitos valvulares progressivos e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva que requer substituição da válvula aórtica (SVA)<sup>82</sup>.

O maior estudo de coorte até o momento reforçou o conceito de que os pacientes com VAB não apresentavam um risco significativamente maior de dissecções ou rupturas aórticas fatais, mas apresentavam um risco maior de eventos cardíacos não fatais. Idade avançada, estenose aórtica moderada ou grave e insuficiência aórtica moderada ou grave serviram como preditores independentes de desfechos cardíacos, e quase 45% dos pacientes

apresentaram dilatação do seio aórtico e/ou aorta ascendente no último acompanhamento<sup>83</sup>.

Apesar do crescente conhecimento sobre a história natural do VAB, os dados sobre as vias genéticas e biológicas definitivas que levam à sua patogênese permanecem limitados. Semelhante aos aneurismas da aorta não sindrômicos, observou-se que o agrupamento familiar é de cerca de 9% nos parentes de primeiro grau dos indivíduos afetados<sup>84</sup>. Assim, as diretrizes do ACC/AHA recomendam o rastreamento de VAB e dilatação da raiz da aorta e/ou aorta ascendente em todos os parentes de primeiro grau de pacientes com diagnóstico de VAB com aortopatia associada a VAB (recomendação classe I) ou em pacientes com VAB isolada sem aortopatia associada (recomendação classe IIa)<sup>38</sup>.

## **5.6 ANEURISMAS ESPORÁDICOS DA AORTA TORÁCICA**

Embora um número crescente de associações genéticas que contribuem para a AAT tenha sido descoberto, ainda permanece uma proporção significativa de aortopatias torácicas que não podem ser explicadas por nenhuma etiologia subjacente específica. Esses AAT são chamados de aneurismas esporádicos ou degenerativos. Conforme mencionado, foi constatado que vários fatores de risco, particularmente hipertensão e idade avançada, promovem AAT. A hipertensão sistêmica não está apenas ligada à formação de aneurisma torácico, mas também é considerada a causa mais comum de dissecação da aorta torácica, devido ao estresse mecânico prolongado na parede da aorta<sup>85</sup>.

A degeneração da lâmina elástica relacionada à idade, por outro lado, é considerada um precursor da formação de aneurismas. Outros fatores de risco para AAT incluem tabagismo, aterosclerose e doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>86</sup>. Variantes genéticas também podem afetar a suscetibilidade de pacientes hipertensos à doença aneurismática torácica. Em um estudo de caso-controle de 1.351 indivíduos, foi verificado que um alelo variante do gene THBS2 serve como fator de risco para a formação de AAT, enquanto os alelos variantes dos genes HSPA8, GPX1, AGT e TNF forneceram proteção contra a formação de aneurismas em pacientes com hipertensão<sup>87</sup>.

Além dos fatores genéticos, os hormônios vasorreguladores, especificamente a angiotensina II, desempenham um papel importante nas doenças hipertensivas e aneurismáticas. Vários estudos em modelos animais demonstraram que a exposição prolongada à angiotensina II estava associada à formação de aneurisma da aorta abdominal. Doença aneurismática torácica ascendente induzida por angiotensina em modelos de camundongos Apo / E -/- também foi descrita<sup>88</sup>.

Porém, as características patológicas da doença aneurismática variaram entre as regiões abdominal e torácica, sugerindo diferentes mecanismos de doença. Um modelo de camundongos identificou uma relação causal entre hipertensão sistêmica e degeneração

farmacologicamente induzida da lâmina elástica, favorecendo a formação de aneurismas torácicos e abdominais com diferenças fenotípicas específicas do local. A formação do aneurisma nesse modelo dependia da hipertensão e não dos efeitos diretos da angiotensina II na parede da aorta. O tratamento sistêmico com agentes anti-hipertensivos reduziu a formação de aneurismas da aorta torácica e abdominal nos animais experimentais<sup>89</sup>.

Nas diretrizes do ACC/AHA para o diagnóstico e tratamento da doença degenerativa da aorta, o manejo anti-hipertensivo desempenha um papel central. As metas de pressão arterial recomendadas são rigorosas ( $\leq 130/80$  mmHg), e o início de betabloqueadores e/ou terapia com BRA é recomendado na ausência de contraindicações. A terapia com estatinas de intensidade moderada ou alta e aspirina em baixas doses pode ser considerada em pacientes com evidência clínica ou de imagem de aterosclerose ou evidência concomitante de ulceração aórtica penetrante<sup>38</sup>.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de AAT degenerativo, exames de imagem de vigilância com ETT, TC ou RM podem ser considerados após 6 a 12 meses. Nos casos de aneurismas da raiz da aorta ou da aorta ascendente, a intervenção cirúrgica é recomendada para diâmetro aórtico  $\geq 5,5$  cm, crescimento rápido definido por crescimento aneurismático de  $\geq 0,5$  cm/ano ou  $\geq 0,3$  cm/ano por 2 anos consecutivos, ou quadro clínico persistente sintomas atribuíveis ao aneurisma (recomendação classe I). A intervenção cirúrgica na aorta pode ser considerada no momento da troca valvar aórtica com diâmetro aórtico  $\geq 5,0$  cm (recomendação classe IIa)<sup>38</sup>.

## **6. EXAMES DE IMAGEM**

### **6.1 ECOCARDIOGRAFIA**

Normalmente, a ecocardiografia transtorácica (ETT) é o exame inicial para triagem da raiz da aorta e da aorta ascendente. O exame não fornece uma avaliação abrangente de toda a aorta, mas é útil no diagnóstico inicial ou no acompanhamento de rotina, caso o segmento aneurismático seja visualizado de forma confiável. Na maioria dos casos, a raiz da aorta e a aorta ascendente proximal são facilmente visualizadas, enquanto a aorta ascendente média requer visualizações mais detalhadas. A ascendente distal, o arco e o restante da aorta torácica descendente são geralmente visualizados de forma incompleta no paciente adulto. A ecocardiografia tem o benefício adicional de avaliação da valvopatia, observada nas aortopatias<sup>90,91</sup>.

A ecocardiografia transesofágica (ETE), por sua vez, tem um papel mais limitado no acompanhamento das aortopatias, devido à sua natureza invasiva e à dificuldade de fornecer visualizações comparáveis para comparação de dimensões seriadas. No entanto, a aorta, incluindo a raiz da aorta, a aorta ascendente, o arco e a aorta torácica descendente, são facilmente visualizadas. O papel da ETE está relacionado principalmente ao diagnóstico de aortopatias e exames de imagem intraoperatórios. A avaliação

da aorta torácica faz parte da avaliação rotineira do ETE na maioria dos laboratórios de ecocardiografia<sup>90,91</sup>.

## **6.2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

A angiotomografia computadorizada com contraste iodado intravenoso é a principal modalidade na avaliação abrangente da aorta torácica. Toda a aorta e os vasos proximais são visualizados com aquisição controlada por eletrocardiograma. O exame pode identificar estados de doença aguda, como dissecção aórtica, hematoma intramural ou úlcera penetrante. A medição precisa e reprodutível requer reconstruções multiplanares, usando o método duplo oblíquo, que cria uma visão anatômica reformatada da aorta em um plano perpendicular ao fluxo sanguíneo. O método duplo oblíquo corrige o curso oblíquo da aorta ascendente, juntamente com a tortuosidade aórtica<sup>90,91</sup>.

Esta técnica é a abordagem recomendada nas diretrizes, pois métodos não padronizados para medições podem levar a relatórios não confiáveis, com conseqüente conflito na abordagem de tratamento. A angiotomografia computadorizada tem diversas vantagens sobre outras modalidades de imagem, incluindo curto tempo de exame, capacidade de obter um conjunto de dados tridimensionais de toda a aorta, ampla disponibilidade e baixa dependência do operador<sup>90</sup>.

Suas desvantagens incluem má caracterização de pacientes ativos, juntamente com o risco de nefropatia por contraste iodado e radiação ionizante. Muitos especialistas sugerem a realização de tomografia computadorizada (TC) ou outras imagens transversais no momento do diagnóstico inicial do aneurisma e antes da intervenção cirúrgica planejada, devido à avaliação abrangente de toda aorta e vasos ramificados. A capacidade de avaliar o sistema arterial coronariano por meio da TC apresenta clara vantagem no planejamento pré-operatório e pode evitar a necessidade de angiografia coronária invasiva<sup>90</sup>.

## **6.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

A angiografia por ressonância magnética (ARM) é comumente utilizada na vigilância do AAT, principalmente em pacientes jovens que precisam de acompanhamento de rotina, pelo benefício de não necessitar de radiação ionizante. Assim como na TC, o exame oferece uma avaliação anatômica superior de toda a aorta em comparação com o ETT, mas também pode caracterizar alterações inflamatórias mediais na aorta. A ressonância magnética com realce de contraste com gadolínio é a modalidade não invasiva preferida para o diagnóstico de aortite, revelando realce tardio com gadolínio, edema da parede do vaso e espessamento da parede usando imagens ponderadas em T2. Apesar dos protocolos especializados de imagem de ressonância magnética, seu uso para doença em atividade permanece controversa. Um grande estudo de coorte em pacientes com arterite de Takayasu com avaliação de edema da parede vascular por ARM não revelou uma forte correlação com a atividade clínica da doença. As

limitações gerais incluem disponibilidade geral, viabilidade em pacientes com disfunção renal e restrição em pacientes com implantes não condicionais ou dispositivos<sup>92</sup>.

#### **6.4 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS**

A tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose (FDG-PET) é cada vez mais utilizada, devido à sua capacidade de identificar e monitorar a resposta à terapia com sua avaliação qualitativa de células metabolicamente ativas. A parede vascular normal não tem captação de FDG, porém, áreas de alteração inflamatória revelam captação de FDG. Estudos sobre captação de FDG classificada quanto à gravidade se correlacionaram de forma satisfatória com marcadores tradicionalmente usados, como nível de proteína C reativa e taxa de hemossedimentação. Isso sugere que FDG-PET/CT pode detectar com segurança a melhora precoce na doença pós-terapia, e a atividade persistente é um indicador de não respondedores à terapia<sup>93</sup>.

Métodos semiquantitativos de utilização de valores de captação padronizados podem ser uma avaliação mais objetiva do hipermetabolismo, o que é valioso para correlação com a resposta ao tratamento. Uma limitação potencial do uso de FDG-PET é a diferenciação da captação entre placa de ateroma e aortite inflamatória. Os especialistas precisam ter muito cuidado na interpretação, pois não existem critérios quantitativos claros que possam diferenciar essas duas entidades, especialmente em pacientes idosos com carga aterosclerótica substancial<sup>94</sup>.

#### **6.5 MEDIÇÃO DA AORTA**

É comum observar discrepâncias na medição da aorta tanto em imagens de modalidade única quanto em multimodais. Isso se deve em grande parte a técnicas de medição não padronizadas. Em estudos sobre discrepâncias na medição aórtica, Elefteriades et al<sup>95</sup> destacaram a medição na sístole versus diástole, incluindo a parede aórtica e a técnica variada de medição da raiz da aorta. As diretrizes da American Society of Echocardiography, por sua vez, recomendam uma medição da borda anterior da aorta torácica para adultos<sup>96</sup>.

Os diâmetros da raiz aórtica, em sua maioria, são subestimados pelo ETT, pois o longo eixo paraesternal corta o eixo menor da raiz aórtica. A raiz da aorta deve ser medida nos eixos longo e curto pelo ETT. A assimetria da raiz aórtica também não é incomum, especialmente no contexto da VAB, em que o anel comumente tem um eixo menor e um eixo maior em corte transversal. Existem controvérsia sobre as técnicas de medição para TC e RM, com a maioria usando o método de borda interna para interna. Ou seja, é comum haver uma variação de 2 a 3 mm entre as modalidades, juntamente com a variabilidade entre leitores<sup>95</sup>.



## **6.6 PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL ANORMAL**

Estão disponíveis sequências de varredura especializadas com ressonância magnética e tomografia computadorizada, incluindo estratégias de redução da dose de contraste. Além disso, a ressonância magnética sem contraste usando sequências de sangue brilhante ou sangue negro pode ser considerada. A ecocardiografia continua sendo uma avaliação de primeira linha em pacientes com função renal anormal, mas é limitada na avaliação de toda a aorta torácica e na garantia da medição do maior diâmetro, conforme mencionado<sup>97</sup>.

## **7. TRATAMENTO DE ROTINA**

A hipertensão sistêmica pode desempenhar um papel fundamental na formação do aneurisma da aorta ou como fator contribuinte em pacientes com defeitos cardíacos congênitos ou doenças hereditárias. O tratamento médico agressivo é importante e diversas classes de medicamentos podem ser usadas como monoterapia ou em combinação para atingir valores ideais de pressão arterial<sup>98</sup>.

Pacientes jovens com doenças aórticas hereditárias raramente são hipertensos, mas medicamentos que reduzem o estresse hemodinâmico na parede aórtica, como betabloqueadores ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), foram testados na SMF. Embora a literatura seja limitada a pequenos estudos com alguns resultados controversos, há evidências de que os medicamentos são benéficos e reduzem a taxa de crescimento aórtico e o betabloqueio é atualmente recomendado e geralmente iniciado no diagnóstico ou após documentação de dilatação aórtica significativa e/ou progressiva<sup>99,100</sup>. Além do estresse hemodinâmico na parede arterial, o interesse na última década mudou para a possibilidade de modificar a desregulação da via do TGF $\beta$ , uma vez que os BRA se mostraram eficazes em modelos de camundongos e resultados do estudo AIMS estão, pelo menos parcialmente, apoiando descobertas em humanos<sup>101,102</sup>.

Existem evidências que os BRA devem ser administrados até à dose mais elevada tolerada e ao efeito hemodinâmico no exercício. Nenhuma evidência está disponível em outras condições raras, incluindo dados escassos na aortopatia da válvula aórtica bicúspide. Um único pequeno ensaio randomizado em pacientes com SED mostrou uma taxa reduzida de eventos vasculares no grupo tratado com o betabloqueador celiprolol, mas são necessários mais dados<sup>103</sup>. Muitos centros estão usando BRA rotineiramente no tratamento de pacientes mais jovens com aortopatia com base nesses estudos, onde os betabloqueadores continuam sendo a terapia principal em outras instituições e os BRA são usados em conjunto<sup>101,102</sup>.

O exercício aeróbico moderado é seguro e deve ser incentivado em todos os pacientes, mas certas atividades não são recomendadas. Pacientes com aorta dilatada não competem em esportes de impacto ou em atividades onde a desaceleração súbita é um risco, eles não devem levantar pesos onde

for necessário esforço, pois isso pode induzir uma manobra de Valsalva associada a um aumento rápido e transitório da pressão arterial sistêmica na liberação. Os esportes radicais devem ser evitados, incluindo esportes de resistência extrema. Todas as drogas recreativas devem ser evitadas e fumar cigarros é desencorajado<sup>101,102</sup>.

A gravidez é um risco para mulheres jovens com aorta dilatada. As alterações vasculares normais que ocorrem na gestação predispõem a uma maior dilatação da aorta e a dissecação da aorta torácica não é incomum. Por isso, é importante que todas as mulheres recebam aconselhamento pré-gestação sobre os riscos. Qualquer mulher com aorta dilatada será submetida a uma ressonância magnética da aorta torácica no meio do trimestre e, se ocorrer dilatação adicional, discutiremos uma cesariana planejada, antes da data prevista para o parto. A cirurgia durante a gravidez pode ser indicada em certos casos<sup>104,105</sup>.

Se a aorta for maior que 4,5 cm antes da gravidez, o risco de dissecação durante a gestação é considerado maior do que o risco de cirurgia e as pacientes podem discutir a cirurgia profilática com suas equipes clínicas. A contracepção apenas com progesterônio é recomendada e segura em todas as mulheres com problemas cardiovasculares<sup>104,105</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Maleszewski JJ. Inflammatory ascending aortic disease: perspectives from pathology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2):S176-S183.
2. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 2005;111(6):816-828.
3. Halushka MK, Angelini A, Bartoloni G, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association For European Cardiovascular Pathology: II. Noninflammatory degenerative diseases nomenclature and diagnostic criteria. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25(3):247-257.
4. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ III. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA.* 1998;280(22):1926-1929.
5. Huang Y, Schaff HV, Dearani JA, et al. A population-based study of the incidence and natural history of degenerative thoracic aortic aneurysms. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(10):2628- 2638.
6. Bhandari R, Aatre RD, Kanthi Y. Diagnostic approach and management of genetic aortopathies. *Vasc Med.* 2020;25(1):63-77.
7. Thakker PD, Braverman AC. Cardiogenetics: genetic testing in the diagnosis and management of patients with aortic disease. *Heart.* 2021;107(8):619-626.
8. Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L, Guala A, et al. Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in

- the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):28.
9. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J III, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482.
  10. Frederick JR, Woo YJ. Thoracoabdominal aortic aneurysm. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1:277–285.
  11. Zhou Z, Cecchi AC, Prakash SK, Milewicz DM. Risk Factors for Thoracic Aortic Dissection. *Genes*. 2022;13:1814.
  12. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: A population-based study. *JAMA*. 1998;280:1926–1929.
  13. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2012;56:565–571.
  14. Gouveia e Melo R, Silva Duarte G, Lopes A, Alves M, Caldeira D, Fernandes e Fernandes R, Mendes Pedro L. Synchronous and Metachronous Thoracic Aortic Aneurysms in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017468.
  15. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, Kwartler CS, Pannu H. Genetic Basis of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Focus on Smooth Muscle Cell Contractile Dysfunction. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 2008;9:283–302.
  16. Borges LF, Gomez D, Quintana M, Touat Z, Jondeau G, Leclercq A, Meilhac O, Jandrot-Perrus M, Gutierrez PS, Freymuller E, et al. Fibrinolytic activity is associated with presence of cystic medial degeneration in aneurysms of the ascending aorta. *Histopathology*. 2010;57:917–932.
  17. Lin CJ, Lin CY, Stitzel NO. Genetics of the extracellular matrix in aortic aneurysmal diseases. *Matrix Biol*. 2018;71–72:128–143.
  18. Lu H, Du W, Ren L, Hamblin MH, Becker RC, Chen YE, Fan Y. Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Aneurysm: From Genetics to Mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e023601.
  19. He R, Guo DC, Estrera AL, Safi HJ, Huynh TT, Yin Z, Cao SN, Lin J, Kurian T, Buja LM, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:671–678.e2.
  20. Jia L, Zhang W, Zhang H, Li T, Wang Y, Qin Y, Gu H, Du J. Mechanical stretch-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation contribute to thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Pathol*. 2015;236:373–383.
  21. Gillis E, Van Laer L, Loeys BL. Genetics of Thoracic Aortic Aneurysm: At the Crossroad of Transforming Growth Factor-Signaling and Vascular Smooth Muscle Cell Contractility. *Circ Res*. 2013;113:327–340.

22. Caglayan AO, Dundar M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:931–940.
23. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:582–594.
24. Bradley TJ, Bowdin SC, Morel CFJ, Pyeritz RE. The Expanding Clinical Spectrum of Extracardiovascular and Cardiovascular Manifestations of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Can J Cardiol.* 2016;32:86–99.
25. Chung AWY, Yang HHC, Radomski MW, Van Breemen C. Long-Term Doxycycline Is More Effective Than Atenolol to Prevent Thoracic Aortic Aneurysm in Marfan Syndrome Through the Inhibition of Matrix Metalloproteinase-2 and -9. *Circ Res.* 2008;102:73–85.
26. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Beroud G, Booms P, De Paepe A, Dietz HC, Guo G, Handford AP, Judge DP, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet.* 2006;43:769–787.
27. Maeda J, Kosaki K, Shiono J, Kouno K, Aeba R, Yamagishi H. Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24–32. *Heart Vessels.* 2016;31:1717–1723.
28. Carande EJ, Bilton SJ, Adwani S. A Case of Neonatal Marfan Syndrome: A Management Conundrum and the Role of a Multidisciplinary Team. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:8952428.
29. Porciani MC, Attanasio M, Lepri V, Lapini I, Demarchi G, Padeletti L, Pepe G, Abbate R, Gensini GF. Prevalence of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Ital Heart J Suppl. Off J Ital Fed Cardiol.* 2004;5:647–652.
30. Krause KJ. Marfan syndrome: Literature review of mortality studies. *J Insur Med N Y.* 2000;32:79–88.
31. Chan Y, Ting C, Ho P, Poon J, Cheung G, Cheng S. Ten-Year Epidemiological Review of In-Hospital Patients with Marfan Syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2008;22:608–612.
32. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of Aortic Dilatation and the Benefit of Long-Term  $\beta$ -Adrenergic Blockade in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330:1335–1341.
33. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen ES, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'loughlin JE, Davis JG, Devereux RB. Phenotypic features and impact of Beta blocker or calcium antagonist therapy on Aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;83:1364–1368.
34. Pitcher A, Spata E, Emberson J, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Reith C, Child AH, Clayton T, et al. Angiotensin receptor blockers and blockers

in Marfan syndrome: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2022;400:822–831.

35. Groenink M, Hartog AWD, Franken R, Radonic T, deWaard V, Timmermans J, Scholte AJ, Berg MPvD, Spijkerboer AM, Marquering HA, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: A randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491–3500.

36. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, Gracia T, Centeno J, Rodríguez-Palomares J, Rufilanchas JJ, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: A randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016;37:978–985.

37. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, Lin MT, Hu FC. Losartan Added to  $\beta$ -Blockade Therapy for Aortic Root Dilation in Marfan Syndrome: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:271–276.

38. Isselbacher EM, Preventza O, Iii JHB, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, Bray BE, Brown- Zimmerman MM, Chen EP, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:e223–e393.

39. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of Aortic Disease in Patients with Marfan Syndrome. *Circulation*. 2005;111:e150–e157.

40. Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. In *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*; Halper J, Ed.; Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany, 2021; Volume 1348, pp. 185–206.

41. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, Sponseller PD, Loeys B, Dietz HC. Loeys–Dietz syndrome: A primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014;16:576–587.

42. Nickol JL, Malik SA, Yetman AT. Case report of Loeys-Dietz syndrome presenting with coronary artery aneurysm. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6:ytac383.

43. Fattori R, Sangiorgio P, Mariucci E, Ritelli M, Wischmeijer A, Greco C, Colombi M. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1216–1218.

44. Cury M, Zeidan F, Lobato AC. Aortic Disease in the Young: Genetic Aneurysm Syndromes, Connective Tissue Disorders, and Familial Aortic Aneurysms and Dissections. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:267215.

45. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF- $\beta$  Receptor. *N Engl J Med*. 2006;355:788–798.

46. Erbel R, Germany C, Aboyans V, France C, France CB. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic

Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873–2926.

47. Writing Group Members, Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121:e266–e3369.

48. Appoo JJ, Bozinovski J, Chu MW, El-Hamamsy I, Forbes TL, Moon M, Ouzounian M, Peterson MD, Tittley J, Boodhwani M. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society of Cardiac Surgeons/Canadian Society for Vascular Surgery Joint Position Statement on Open and Endovascular Surgery for Thoracic Aortic Disease. *Can J Cardiol*. 2016;32:703–713.

49. Boodhwani M, Andelfinger G, Leipsic J, Lindsay T, McMurtry MS, Therrien J, Siu SC. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on the Management of Thoracic Aortic Disease. *Can J Cardiol*. 2014;30:577–589.

50. Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg*. 2016;64:1869–1880.

51. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*. 2019;707:151–171.

52. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:32.

53. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and Genetic Features of Ehlers–Danlos Syndrome Type IV, the Vascular Type. *N Engl J Med*. 2000;342:673–680.

54. Ong K-T, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret A-L, Fiessinger J-N, Germain DP, Georgesco G, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010;376:1476–1484.

55. Bowen JM, Hernandez M, Johnson DS, Green C, Kammin T, Baker D, Keigwin S, Makino S, Taylor N, Watson O, et al. Diagnosis and management of vascular Ehlers-Danlos syndrome: Experience of the UK national diagnostic service, Sheffield. *Eur J Hum Genet*. 2023;31:749–760.

56. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, Johnson D, Pepin M, Robert L, Sanders L, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175:40–47.

57. Lee C, Tully A, Fang JC, Sugeng L, Elmariah S, Grubb KJ, Young MN. Building and Optimizing the Interdisciplinary Heart Team. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023;2:101067.
58. Batchelor WB, Anwaruddin S, Wang DD, Perpetua EM, Krishnaswami A, Velagapudi P, Wyman JF, Fullerton D, Keegan P, Phillips A, et al. The Multidisciplinary Heart Team in Cardiovascular Medicine. *JACC Adv.* 2023;2:100160.
59. Takeda N, Komuro I. Genetic basis of hereditary thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Cardiol.* 2019;74:136–143.
60. Wang L, Guo D-C, Cao J, Gong L, Kamm K, Regalado E, Li L, Shete S, He W-Q, Zhu M-S, et al. Mutations in Myosin Light Chain Kinase Cause Familial Aortic Dissections. *Am J Hum Genet.* 2010;87:701–707.
61. He W, Peng Y, Zhang W, Lv N, Tang J, Chen C, Zhang C, Gao S, Chen H, Zhi G, et al. Myosin Light Chain Kinase Is Central to Smooth Muscle Contraction and Required for Gastrointestinal Motility in Mice. *Gastroenterology.* 2008;135:610–620.e2.
62. Vinholo TF, Brownstein AJ, Ziganshin BA, Zafar MA, Kuivaniemi H, Body SC, Bale AE, Elefteriades JA. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: An Update and Clinical Implications. *AORTA.* 2017;5:11–20.
63. Guo D-C, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, Kim DH, Pannu H, Willing MC, Sparks E, et al. Mutations in Smooth Muscle Alpha-Actin (ACTA2) Cause Coronary Artery Disease, Stroke, and Moyamoya Disease, Along with Thoracic Aortic Disease. *Am J Hum Genet.* 2009;84:617–627.
64. Guo D-C, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, Bourgeois S, Estrera AL, Safi HJ, Sparks E, et al. Mutations in smooth muscle  $\alpha$ -actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet.* 2007;39:1488–1493.
65. Regalado ES, Guo D-C, Prakash S, Bensend TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, et al. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated with ACTA2 Mutations. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8:457–464.
66. Zhu L, Vranckx R, Van Kien PK, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, Wegman M, Glancy L, Gasc J-M, Brunotte F, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2006;38:343–349.
67. Allaire E, Schneider F, Saucy F, Dai J, Cochenec F, Michineau S, et al. New Insight in Aetiopathogenesis of Aortic Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:531–7.
68. Guo D-C, Regalado E, Casteel DE, Santos-Cortez RL, Gong L, Kim JJ, et al. Recurrent Gain-of-Function Mutation in PRKG1 Causes Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections. *Am J Hum Genet.* 2013;93:398–404.

69. Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA, et al. Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections—Incidence, Modes of Inheritance, and Phenotypic Patterns. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1400–5.
70. Ma W-G, Chou AS, Mok SC, Ziganshin BA, Charilaou P, Zafar MA, et al. Positive family history of aortic dissection dramatically increases dissection risk in family members. *Int J Cardiol*. 2017;240:132–7.
71. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: A case control study. *J Vasc Surg*. 1997;25:506–11.
72. Robertson EN, van der Linde D, Sherrah AG, Vallely MP, Wilson M, Bannon PG, et al. Familial non-syndromal thoracic aortic aneurysms and dissections—Incidence and family screening outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;220:43–51.
73. Verhagen JM, Kempers M, Cozijnsen L, Bouma BJ, Duijnhouwer AL, Post JG, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol*. 2018;258:243–8.
74. Weinsaft JW, Devereux RB, Preiss LR, Feher A, Roman MJ, Basson CT, et al. Aortic Dissection in Patients with Genetically Mediated Aneurysms. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2744–54.
75. Saeyeldin A, Zafar MA, Li Y, Tanweer M, Abdelbaky M, Gryaznov A, et al. Decision-making algorithm for ascending aortic aneurysm: Effectiveness in clinical application? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157:1733–45.
76. Hinton RB. Bicuspid Aortic Valve and Thoracic Aortic Aneurysm: Three Patient Populations, Two Disease Phenotypes, and One Shared Genotype. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:926975.
77. Borger MA, Fedak PW, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve–related aortopathy: Full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156:e41–74.
78. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid Aortic Valve: Identifying Knowledge Gaps and Rising to the Challenge From the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014;129:2691–2704.
79. Yassine NM, Shahram JT, Body SC. Pathogenic Mechanisms of Bicuspid Aortic Valve Aortopathy. *Front Physiol*. 2017;8:687.
80. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, et al. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: Preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:504.e1–504.e9.
81. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of Aortic Complications in Patients with Bicuspid Aortic Valves. *JAMA*. 2011;306:1104.
82. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural History of Asymptomatic Patients with Normally Functioning



- or Minimally Dysfunctional Bicuspid Aortic Valve in the Community. *Circulation*. 2008;117:2776–2784.
83. Tzemos N. Outcomes in Adults with Bicuspid Aortic Valves. *JAMA*. 2008;300:1317.
84. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2789–2800.
85. Rabkin SW. Accentuating and Opposing Factors Leading to Development of Thoracic Aortic Aneurysms Not Due to Genetic or Inherited Conditions. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:21.
86. Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms. *Trends Cardiovasc Med*. 2012;22:180–184.
87. Kato K, Oguri M, Kato N, Hibino T, Yajima K, Yoshida T, et al. Assessment of Genetic Risk Factors for Thoracic Aortic Aneurysm in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2008;21:1023–1027.
88. Daugherty A, Rateri DL, Charo IF, Owens AP, Howatt DA, Cassis LA. Angiotensin II infusion promotes ascending aortic aneurysms: Attenuation by CCR2 deficiency in apoE $\square/\square$  mice. *Clin Sci*. 2010;118:681–689.
89. Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, Tsou TL, Nuki Y, Liang EI, et al. Pharmacologically Induced Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms in Mice. *Hypertension*. 2010;55:1267–1274.
90. Evangelista A. Imaging aortic aneurysmal disease. *Heart*. 2014;100(12):909-915.
91. Holloway BJ, Rosewarne D, Jones RG. Imaging of thoracic aortic disease. *Br J Radiol*. 2011;84:S338-S354.
92. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation*. 2008;117(23):3039-3051.
93. Zerizer I, Tan K, Khan S, et al. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):504-509.
94. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. *Radiology*. 2003;229(3):831-837.
95. Elefteriades JA, Mukherjee SK, Mojibian H. Discrepancies in Measurement of the Thoracic Aorta: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):201-217.
96. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):119-182.
97. Stojanovska J, Rodriguez K, Mueller GC, Agarwal PP. MR imaging of the thoracic aorta. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2015;23(2):273-291.
98. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pressure* 2014; 23: 3–16.

99. Lacro RV, Dietz HC & Mahony L. Atenolol versus losartan in Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 980–981.
100. Shores J, Berger KR, Murphy EA & Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1994; 330:1335–1341.
101. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312:117–121.
102. Mullen MJ, Flather MD, Jin XY, Newman WG, Erdem G, Gaze D, Valencia O, Banya W, Foley CE & Child A. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. *Trials* 2013;14:408.
103. Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret AL, Fiessinger JN, Germain DP, Georgesco G, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010; 376:1476–1484.
104. Moody WE, Pickup L, Plunkett E, Fryearson J, Clift PF, Katie Morris R, Thompson PJ, Thorne S & Hudsmith LE. Feasibility of performing non-contrast magnetic resonance angiography in pregnant subjects with familial aortopathies. *International Journal of Cardiology* 2017; 244:354–357.
105. van Hagen IM & Roos-Hesselink JW. Aorta pathology and pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2014;28:537–550.