

## CAPÍTULO 9

ARTIGO DE REVISÃO

### GESTÃO CLÍNICA E GENÔMICA DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA

**Autor Principal**

Larissa Marques Souza Horevicht

**Coautores**

Carlos Pinto Garcia

Sebastião Olacy de Souza Júnior

André Fernandes Diniz

Bruna Francilene Silva Rodrigues

Reynaldo Losi Neto

**Resumo** A compreensão dos aneurismas da aorta torácica (AAT) hoje ultrapassa o conceito de dilatação anatômica e se consolida como uma área complexa, que integra genética molecular, hemodinâmica avançada e intervenções personalizadas. Historicamente negligenciada devido à sua natureza silenciosa, a doença aórtica torácica exige atualmente uma mudança de perspectiva na triagem e no manejo, fundamentada no reconhecimento de que a aorta não é um conduto inerte, mas um órgão dinâmico com propriedades elásticas e contráteis essenciais. O mecanismo biológico central da doença reside na degeneração da camada média, onde a perda da integridade das células musculares lisas vasculares e a fragmentação das fibras elásticas comprometem a resistência à tração, predispondo o vaso à dilatação progressiva, dissecção ou ruptura catastrófica. Evidências clínicas recentes demonstram que a abordagem multidisciplinar, unindo a precisão da imagem multimodal — como a angiotomografia e a ressonância magnética com fluxo quadridimensional — à avaliação genética criteriosa, é determinante para a redução da mortalidade pré-hospitalar. O cenário terapêutico cresceu consideravelmente, indo além da vigilância para incluir a farmacoterapia com betabloqueadores e bloqueadores dos receptores de angiotensina, além de técnicas cirúrgicas e endovasculares de alta precisão. As implicações futuras apontam para uma medicina de precisão, na qual a identificação de variantes genéticas específicas, como as mutações nos genes FBN1, ACTA2 ou TGFβR, indicará o limiar exato para intervenções profiláticas, superando os critérios baseados puramente no diâmetro aórtico.

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

#### 1. DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO FENOTÍPICO

A caracterização de um aneurisma da aorta torácica não se limita à observação de uma dilatação. Trata-se de um processo patológico definido por uma expansão que atinge um diâmetro pelo menos 50% superior ao valor esperado para aquele

segmento específico, considerando as variáveis de idade e sexo do indivíduo. Essa métrica, embora pareça puramente matemática, concentra implicações clínicas profundas, pois estabelece o ponto de ruptura da homeostase vascular onde as forças de cisalhamento superam a capacidade de retração elástica da parede aórtica. A definição clínica exige que o profissional não apenas identifique o aumento volumétrico, mas também classifique a lesão quanto à sua morfologia — sacular ou fusiforme —, localização anatômica precisa e, fundamentalmente, a etiologia subjacente, que pode variar de processos degenerativos ateroscleróticos a condições genéticas sindrômicas.

A distinção entre os segmentos aórticos é relevante, uma vez que a aorta torácica e a aorta abdominal possuem características estruturais e biológicas diferentes. Essas discrepâncias apresentam origens embriológicas divergentes. Enquanto a aorta ascendente deriva em grande parte das células da crista neural, a aorta descendente tem origem no mesoderma paraxial. Essa heterogeneidade celular explica por que certas doenças genéticas atacam preferencialmente a raiz aórtica, enquanto o processo aterosclerótico clássico costuma ser mais agressivo nos segmentos distais. A maioria dos diagnósticos de AAT ocorre de forma incidental, em exames de imagem realizados por outras queixas, o que reforça a natureza insidiosa da doença. No entanto, em pacientes com síndromes conhecidas, a detecção precoce é o objetivo primário da vigilância ativa.

A base microscópica que sustenta a formação do aneurisma na região torácica é a degeneração medial cística. Este processo é marcado pela fragmentação das fibras elásticas e pela depleção das células musculares lisas, resultando em espaços preenchidos por material mucoide que enfraquecem a túnica média. Em pacientes com aortopatias genéticas, essas alterações microscópicas refletem o envelhecimento vascular acelerado, ocorrendo em décadas muito mais precoces do que na população geral. A incidência reportada, embora estimada entre 6 a 10 casos por 100.000 pessoas ao ano, é frequentemente considerada uma subestimativa da realidade clínica devido à alta taxa de mortalidade em eventos agudos não diagnosticados.

## **2. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO E A COMPLEXIDADE DOS SEGMENTOS AÓRTICOS**

Anatomicamente, a doença aórtica é segregada para fins de conduta em aneurismas da aorta torácica (AAT), aneurismas da aorta abdominal (AAA) e os complexos aneurismas toracoabdominais (AATA). Os AATA representam um desafio técnico particular, pois envolvem uma dilatação contínua que cruza o hiato diafragmático, estendendo-se da cavidade torácica até os segmentos infra-renais. Embora compartilhem fatores de risco comuns, como a hipertensão arterial crônica e o tabagismo, o AAT e o AAA possuem cursos clínicos distintos, o que exige protocolos de acompanhamento e critérios de intervenção diferenciados.

O AAT abrange o território que se inicia na válvula aórtica e termina na 12ª vértebra torácica. A distribuição anatômica dessas lesões não é uniforme: cerca de 60% dos aneurismas torácicos se concentram na raiz aórtica ou na aorta ascendente, áreas submetidas ao maior estresse pulsátil do ventrículo esquerdo. O arco aórtico, com sua estrutura complexa e emergência de vasos supra-aórticos, é afetado em aproximadamente 10% dos casos. É importante notar que a doença aórtica raramente é um evento isolado. Em cerca de 20% dos pacientes, há uma coexistência de aneurismas torácicos e abdominais, o que obriga a equipe médica a realizar uma avaliação sistêmica de toda a extensão da aorta.

A natureza silenciosa do AAT contribui para uma epidemiologia de risco, onde a primeira manifestação pode ser a ruptura ou a dissecção aguda, condições com taxas de mortalidade pré-hospitalar extremamente elevadas. A ausência de diretrizes de triagem populacional em larga escala para AAT, ao contrário do que ocorre com o AAA em certos grupos, torna o diagnóstico dependente da suspeição clínica baseada no histórico familiar ou na presença de estigmas físicos de doenças do tecido conjuntivo. O acompanhamento regular de pacientes com dilatações submétricas é a única estratégia eficaz para evitar a progressão para eventos fatais.

### 3. CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA E PERFIL DE RISCO NOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA

A Tabela 1 apresenta não apenas a extensão anatômica de cada tipo de aneurisma, mas também seus principais fatores de risco e de complicação.

<b>Segmento Aórtico</b>	<b>Extensão Anatômica</b>	<b>Prevalência Relativa</b>	<b>Fator de Risco Dominante</b>	<b>Principal Complicação Aguda</b>
<b>Raiz Aórtica / Ascendente</b>	Da válvula aórtica à artéria braquiocefálica	~60%	Genética (Marfan/VAB), Hipertensão	Dissecção Tipo A / Insuficiência Aórtica
<b>Arco Aórtico</b>	Entre a braquiocefálica e a subclávia esquerda	~10%	Aterosclerose, Dissecções prévias	Acidente Vascular Cerebral (AVC), Isquemia de membros

<b>Segmento Aórtico</b>	<b>Extensão Anatômica</b>	<b>Prevalência Relativa</b>	<b>Fator de Risco Dominante</b>	<b>Principal Complicação Aguda</b>
<b>Aorta Descendente</b>	Da subclávia esquerda ao hiato diafragmático	~30%	Hipertensão arterial, Tabagismo	Dissecção Tipo B / Ruptura pleural
<b>Toracoabdominal (AATA)</b>	Extensão multissegmentar transdiafragmática	Variável	Degeneração medial, aortopatias familiares	Isquemia visceral e medular, insuficiência renal

#### 4. BASES MOLECULARES E MECANISMOS DA DEGENERAÇÃO MEDIAL

A característica patognomônica que define a evolução dos aneurismas da aorta torácica reside na degeneração medial cística, um processo histopatológico complexo que desestrutura a integridade da parede vascular. Esse fenômeno é marcado pela depleção das células musculares lisas vasculares (vSMCs), acompanhada por defeitos profundos na conformação das fibras de colágeno e uma fragmentação sistemática das fibras elásticas. Concomitantemente, observa-se o acúmulo deletério de proteoglicanos no espaço intersticial da túnica média, o que compromete a biomecânica do vaso.

Em condições de normalidade, a aorta é organizada em três camadas distintas: a íntima, composta por uma monocamada de células endoteliais; a média, que sustenta a carga pressórica através de fibras elásticas e colágenas; e a adventícia, rica em tecido conjuntivo e vasa vasorum para suporte nutricional. Nas vSMCs de uma aorta hígida, a produção da matriz extracelular (MEC) garante que proteínas como a elastina e o colágeno mantenham a complacência e a resistência à tração necessárias para absorver o fluxo sistólico pulsátil e redistribuí-lo durante a diástole.

A disfunção das vSMCs surge como o fator determinante na origem e na progressão da dilatação aneurismática. Durante o curso da doença, ocorre uma alteração no equilíbrio fenotípico dessas células, que se alteram de um estado contrátil — essencial para a mecanotransdução e manutenção da integridade estrutural — para um fenótipo sintético e proliferativo. Esse fenótipo sintético está associado à secreção exacerbada de enzimas proteolíticas, que degradam a MEC e precipitam

a instabilidade tecidual, resultando em migração celular desordenada e apoptose. Comparativamente, enquanto o aneurisma de aorta abdominal (AAA) apresenta uma destruição generalizada e substituição fibrocolágena, o aneurisma de aorta torácica (AAT) é caracterizado por uma desorganização mais específica e fragmentação das fibras elásticas mediais.

## **5. SÍNDROME DE MARFAN: O PAPEL DA FIBRILINA-1 E DA SINALIZAÇÃO DE TGF- $\beta$**

A Síndrome de Marfan (SMF) constitui uma desordem autossômica dominante do tecido conjuntivo, com uma prevalência estimada entre 2 a 3 para cada 10.000 indivíduos. A etiologia primária da SMF está vinculada a mutações no gene *FBN1*, localizado no cromossomo 15q21.1, que codifica a fibrilina-1. Esta glicoproteína é um componente estrutural indispensável das microfibrilas que compõem a matriz extracelular, sendo responsável por oferecer suporte de força aos tecidos, especialmente na túnica média e adventícia da aorta. Até o momento, foram catalogadas mais de 1.800 mutações nesse gene, apresentando diferentes níveis de penetrância e expressividade clínica.

Embora a hereditariedade siga um padrão autossômico dominante, cerca de um terço dos casos decorre de mutações *de novo*, onde não há histórico familiar prévio. As repercussões sistêmicas da SMF são vastas, afetando os sistemas musculoesquelético, ocular e cardiovascular. No âmbito cardiovascular, as manifestações mais graves incluem a formação de aneurismas no seio de Valsalva e na aorta torácica descendente, além do prolapso da válvula mitral. A tortuosidade aórtica, embora menos frequente, é reconhecida como um indicador de prognóstico reservado e desfechos clínicos desfavoráveis.

A fisiopatologia da dilatação aórtica na SMF envolve a ativação aumentada do fator transformador de crescimento  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). O aumento da sinalização de SMAD2 contribui para a apoptose das vSMCs e inibe a capacidade regenerativa do tecido aórtico. Estudos experimentais indicam que o uso de doxiciclina pode atenuar a proteólise induzida por metaloproteinases de matriz (MMP), sugerindo um potencial terapêutico superior aos betabloqueadores em certos contextos por normalizar a rigidez e a contratilidade muscular do vaso. A forma neonatal da síndrome é particularmente agressiva, com insuficiências valvulares graves e uma mortalidade próxima a 95% no primeiro ano de vida devido à insuficiência cardíaca congestiva. A Tabela 2 mostra a estratificação terapêutica e limiares cirúrgicos na síndrome de Marfan (SMF).

**Tabela 2** – Estratificação terapêutica e limiares cirúrgicos na síndrome de Marfan (SMF)

<b>Categoria de Intervenção</b>	<b>Descrição da Conduta Clínica</b>	<b>Nível de Recomendação (ACC/AHA)</b>	<b>Critério de Medição / Gatilho</b>
<b>Manejo Farmacológico</b>	Betabloqueadores ou Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA) em doses máximas toleradas.	Classe I	Diagnóstico inicial ou evidência de dilatação progressiva.
<b>Vigilância por Imagem</b>	Ecocardiograma transtorácico (ETT) inicial, repetido em 6 meses para avaliar taxa de crescimento.	Classe I	Anual, se os diâmetros permanecerem estáveis.
<b>Reparo Cirúrgico Eletivo</b>	Substituição da raiz da aorta e aorta ascendente por enxerto valvar composto (CVG).	Classe I	Diâmetro da raiz da aorta $\geq 5,0$ cm.
<b>Intervenção Antecipada</b>	Considerar cirurgia profilática em centros de excelência.	Classe IIa	Diâmetro $\geq 4,5$ cm + História familiar de dissecação ou crescimento $\geq 0,3$ cm/ano.
<b>Avaliação Genética</b>	Teste genético para variantes FBN1 e rastreamento de familiares de primeiro grau.	Classe I / IIa	Presença de características sindrômicas ou morte súbita inexplicável na família.

## 6. SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ: AGRESSIVIDADE VASCULAR E MANEJO PRECOCE

A Síndrome de LoEys-Dietz (SLD) representa uma aortopatia autossômica dominante rara, decorrente de mutações nos receptores do fator de crescimento transformador beta (TGFβR1 e TGFβR2), além dos genes SMAD3, TGFβ2 e TGFβ3. Caracteriza-se por um envolvimento sistêmico que inclui malformações craniofaciais, anormalidades neurológicas e uma fragilidade vascular acentuada. Os fenótipos da SLD são classificados em cinco tipos de acordo com a gravidade, sendo o tipo 1 o espectro clínico mais crítico.

Diferente de outras condições, a SLD apresenta um risco de dissecação significativamente mais elevado em idades precoces e com diâmetros aórticos menores, muitas vezes sem uma dilatação prévia exuberante. A sobrevida média estimada para esses pacientes é de aproximadamente 37 anos, com a mortalidade sendo motivada por dissecações aórticas torácicas ou abdominais e hemorragias cerebrais. Além da aorta, a tortuosidade arterial difusa e os aneurismas em vasos intracranianos e ramos do pescoço são achados frequentes que exigem uma triagem abrangente da cabeça à pelve por meio de angiotomografia ou ressonância magnética.

Devido à propensão para eventos agudos catastróficos, as diretrizes sugerem limiares mais baixos para intervenção cirúrgica profilática na SLD. Em pacientes com mutações em TGFβR1 ou TGFβR2 e características de alto risco — como histórico familiar de dissecação ou crescimento aórtico superior a 0,3 cm por ano —, a substituição da raiz da aorta é recomendada quando o diâmetro atinge  $\geq 4,0$  cm. Para indivíduos sem esses agravantes ou com mutações em SMAD3 ou TGFβ2, o limiar cirúrgico é estabelecido em  $\geq 4,5$  cm. O manejo clínico segue o protocolo de uso de betabloqueadores ou BRA para reduzir o estresse hemodinâmico, embora a cirurgia permaneça como base na prevenção da ruptura.

## 7. SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS VASCULAR: FRAGILIDADE TECIDUAL E DESAFIOS PROGNÓSTICOS

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED), por sua vez, compreende um grupo heterogêneo de desordens do tecido conjuntivo originadas por defeitos no metabolismo do colágeno. Entre os 13 subtipos catalogados pela classificação internacional, a variante vascular — anteriormente denominada SED tipo IV — destaca-se pelo prognóstico severamente reservado. Esta condição é o resultado de mutações autossômicas dominantes no gene *COL3A1*, responsável pela codificação da cadeia alfa-1 do colágeno tipo III. Esta proteína é um componente estrutural indispensável em órgãos ocos e vasos de médio e grande calibre, constituindo entre 5% e 20% do conteúdo colágeno total do organismo humano.

Diferente das formas clássicas de SED, a variante vascular não apresenta hiperextensibilidade cutânea marcante, embora a pele seja frequentemente

translúcida, permitindo a visualização nítida de veias superficiais. A gravidade clínica reside na propensão a dissecções arteriais espontâneas e rupturas de órgãos, como o trato gastrointestinal e o útero, frequentemente em idades precoces. A expectativa de vida é reduzida, com a idade mediana de óbito situada em torno dos 50 anos, sendo que 80% dos pacientes experimentam um evento vascular grave até a quarta década de vida.

O manejo clínico da SED vascular é complexo devido à extrema fragilidade dos tecidos, o que eleva substancialmente o risco de complicações hemorrágicas durante intervenções cirúrgicas. As diretrizes atuais enfatizam o controle pressórico rigoroso e a vigilância por imagem da cabeça à pelve, visando identificar precocemente dilatações em artérias renais, mesentéricas e ílicas. Embora faltem evidências robustas para o uso generalizado de bloqueadores dos receptores de angiotensina, estudos com o celiprolol — um antagonista  $\beta$ -1 com propriedades agonistas  $\beta$ -2 parciais — sugerem uma extensão potencial do tempo livre de complicações vasculares.

## 8. GENÉTICA DOS ANEURISMAS FAMILIARES: DISFUNÇÃO DO APARELHO CONTRÁTIL

Os aneurismas familiares da aorta torácica representam aproximadamente 20% dos casos de doença aórtica na ausência de estigmas sindrômicos clássicos. O centro fisiopatológico desta condição reside em mutações que afetam componentes críticos do aparelho contrátil das células musculares lisas vasculares (vSMCs), especificamente nos genes *MYLK*, *ACTA2*, *MYH11* e *PRKG1*. A função contrátil da aorta é dependente da interação precisa entre filamentos de alfa-actina e  $\beta$ -miosina. Qualquer prejuízo nessa dinâmica reduz a capacidade do vaso de responder adequadamente às variações de pressão pulsátil, desencadeando o processo de dilatação.

O gene *ACTA2* é o marcador mais frequentemente mutado, respondendo por até 21% dos casos familiares. Pacientes portadores dessas variantes apresentam um risco elevado de dissecções aórticas (cerca de 88% dos eventos aórticos na linhagem), muitas vezes ocorrendo em diâmetros inferiores a 5 cm. Além disso, mutações no *ACTA2* estão associadas a uma vasculopatia sistêmica que inclui doença arterial coronariana prematura, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e a doença de Moyamoya. Outro gene relevante, o *PRKG1*, codifica a proteína quinase PKG-1. Mutações de ganho de função neste gene resultam em um relaxamento excessivo das vSMCs e redução da fosforilação da cadeia leve de miosina, predispondo a dissecções agudas já na segunda década de vida.

O padrão de herança é predominantemente autossômico dominante, com penetrância e expressividade variáveis entre os membros da mesma família. Devido à taxa de crescimento mais acelerada desses aneurismas em comparação às formas esporádicas, as diretrizes recomendam o teste genético em cascata para todos os parentes de primeiro grau, especialmente se o diagnóstico no paciente

índice ocorrer antes dos 60 anos. A cirurgia profilática deve ser considerada com limiares mais baixos, especialmente em famílias com histórico de morte súbita ou dissecações precoces. A Tabela 3 destaca as associações genótípicas e fenótipos vasculares nos aneurismas familiares.

**Tabela 3** – Associações genótípicas e fenótipos vasculares nos aneurismas familiares

<b>Gene Mutado</b>	<b>Proteína Afetada</b>	<b>Mecanismo de Disfunção</b>	<b>Manifestações Extraaórticas Comuns</b>	<b>Risco de Dissecação Aguda</b>
<b>ACTA2</b>	Alfa-actina do músculo liso	Comprometimento da contração em resposta ao pulso pressórico.	Doença coronariana precoce, Moyamoya, livedo reticular.	Elevado, inclusive em diâmetros < 5,0 cm.
<b>MYLK</b>	Quinase de cadeia leve de miosina	Redução da fosforilação da miosina II.	Disfunção vesical e gastrointestinal (em modelos experimentais).	Predisposição acentuada a dissecações torácicas.
<b>PRKG1</b>	Proteína quinase tipo I dependente de cGMP	Aumento na atividade de relaxamento do vSMC.	Inexistentes ou mínimas; fenótipo puramente vascular.	Muito alto; início precoce (a partir dos 17 anos).
<b>MYH11</b>	Cadeia pesada da $\beta$ -miosina	Defeito estrutural no filamento grosso do sarcômero.	Persistência do canal arterial (PDA).	Associado a aneurismas torácicos progressivos.

## 9. VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE (VAB) E AORTOPATIA ASSOCIADA

A válvula aórtica bicúspide (VAB) constitui a malformação cardíaca congênita de maior incidência, afetando até 2% da população mundial, com uma clara predominância no sexo masculino. Embora frequentemente associada a estenose ou insuficiência valvar, a VAB está intrinsecamente ligada ao desenvolvimento de aneurismas da aorta ascendente, processo que ocorre em 20% a 30% dos

pacientes acometidos. A patogênese é multifatorial, unindo uma predisposição genética subjacente ao estresse hemodinâmico crônico gerado pelo fluxo sanguíneo assimétrico e turbulento através da válvula malformada.

Esse fluxo de alta velocidade impõe uma força de cisalhamento desproporcional na concavidade da aorta ascendente, resultando em alterações celulares específicas, como o aumento da expressão de metaloproteinases de matriz (MMP-2) e a apoptose de vSMCs. Embora o risco de dissecação aórtica em pacientes com VAB seja oito vezes superior ao da população geral, o risco absoluto anual permanece relativamente baixo, estimado em 0,03%. No entanto, após os 50 anos, essa incidência aumenta significativamente, tornando o monitoramento rigoroso essencial.

As diretrizes atuais preconizam o rastreamento ecocardiográfico de todos os parentes de primeiro grau de indivíduos com VAB, dada a taxa de agrupamento familiar de aproximadamente 9%. O prognóstico a longo prazo é geralmente favorável em termos de sobrevivência, mas a morbidade é substancial, frequentemente exigindo intervenções cirúrgicas para substituição valvar ou reparo aórtico devido à dilatação progressiva.

## **10. ANEURISMAS ESPORÁDICOS E O IMPACTO DOS FATORES DE RISCO DEGENERATIVOS**

Apesar do avanço nas associações genéticas, uma parcela significativa das aortopatias torácicas não possui uma etiologia hereditária ou sindrômica prontamente identificável, sendo classificadas como aneurismas esporádicos ou degenerativos. Nestes casos, a origem da dilatação é impulsionada por uma combinação de fatores de risco sistêmicos, entre os quais a hipertensão arterial e a idade avançada ocupam posições de destaque no agravamento da integridade vascular. A hipertensão sistêmica atua como um elemento propulsor da formação do aneurisma e é reconhecida como a etiologia mais prevalente para a dissecação aguda da aorta torácica, em virtude do estresse mecânico ininterrupto exercido contra a parede do vaso.

A senescência vascular manifesta-se através da degeneração progressiva da lâmina elástica, um processo considerado o precursor histológico para o enfraquecimento da média e subsequente formação de aneurismas. Além da pressão arterial, outros hábitos e condições clínicas, como o tabagismo crônico, a aterosclerose sistêmica e a doença pulmonar obstrutiva crônica, contribuem para a aceleração do dano estrutural aórtico. Nas moléculas, variantes genéticas pontuais podem modular a suscetibilidade individual. Estudos identificaram que alelos específicos do gene *THBS2* aumentam o risco de formação de aneurismas torácicos em pacientes hipertensos, enquanto variantes nos genes *HSPA8*, *GPX1*, *AGT* e *TNF* parecem exercer um papel protetor contra essa dilatação.

Os hormônios vasorreguladores também desempenham funções críticas, com a angiotensina II surgindo como um mediador central tanto na hipertensão quanto na patologia aneurismática. Evidências em modelos experimentais demonstram que a exposição prolongada à angiotensina II está associada à degeneração da lâmina elástica e à formação de dilatações, embora os mecanismos biológicos sejam diferentes entre os segmentos torácico e abdominal da aorta. O controle farmacológico agressivo desses fatores é a base do tratamento, com diretrizes estabelecendo metas de pressão arterial rigorosas, inferiores a 130/80 mmHg, priorizando o uso de betabloqueadores e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) para reduzir a progressão do dano. A Tabela 4 mostra os fatores de risco e as estratégias de modificação clínica.

**Tabela 4** – Base dos fatores de risco e das estratégias de modificação clínica

<b>Fator Influenciador</b>	<b>Mecanismo de Injúria Vascular</b>	<b>Meta Terapêutica ou Intervenção</b>	<b>Recomendação (ACC/AHA)</b>
<b>Hipertensão Arterial</b>	Estresse mecânico pulsátil e ativação de vias de sinalização de angiotensina II.	Pressão Arterial $\leq$ 130/80 mmHg.	Classe I
<b>Tabagismo</b>	Promoção de inflamação sistêmica e aceleração da degradação de elastina.	Cessaçãotabágicadefinitiva e imediata.	Classe I
<b>Dislipidemia / Aterosclerose</b>	Formação de placas e ulcerações que fragilizam a parede aórtica.	Estatinas de moderada a alta intensidade + Aspirina em baixa dose.	Classe IIa
<b>Idade Avançada</b>	Degeneração natural e fragmentação da lâmina elástica relacionada à senescência.	Vigilância por imagem a cada 6 ou 12 meses após o diagnóstico.	Classe I

## 11. TECNOLOGIAS DE IMAGEM E A PRECISÃO NO DIAGNÓSTICO

O acompanhamento e o diagnóstico preciso dos aneurismas da aorta torácica exigem uma abordagem multimodal, na qual cada tecnologia de imagem oferece contribuições específicas para a compreensão da extensão da doença. A ecocardiografia transtorácica (ETT) permanece como o método de triagem inicial, sendo particularmente eficaz na visualização da raiz da aorta e do segmento proximal da aorta ascendente. Porém, o ETT apresenta limitações na avaliação da aorta ascendente média e distal, do arco aórtico e da aorta descendente em pacientes adultos, áreas onde a janela acústica é frequentemente subótima. A ecocardiografia transesofágica (ETE), por sua natureza invasiva, é reservada para contextos intraoperatórios ou situações de emergência onde a visualização detalhada de dissecções ou valvopatias é urgente.

A angiotomografia computadorizada (angio-TC) se consolidou como referência para a avaliação abrangente de toda a extensão aórtica. Através de protocolos controlados por eletrocardiograma e reconstruções multiplanares pelo método duplo oblíquo, a TC permite a medição rigorosa e reprodutível do diâmetro aórtico, corrigindo as distorções causadas pela tortuosidade do vaso. Esta modalidade é indispensável para identificar estados agudos, como hematomas intramurais e úlceras penetrantes, além de auxiliar no planejamento cirúrgico ao detalhar o sistema arterial coronariano, muitas vezes dispensando a necessidade de angiografia invasiva pré-operatória.

A angiografia por ressonância magnética (ARM) oferece uma alternativa valiosa, especialmente para pacientes jovens que necessitam de vigilância frequente, devido à ausência de radiação ionizante. Além da morfologia, a ARM com realce por gadolínio é a modalidade preferida para o diagnóstico de aortites inflamatórias, revelando edemas e espessamentos na parede do vaso. Em casos de atividade inflamatória persistente ou monitoramento da resposta terapêutica em vasculites, a tomografia por emissão de pósitrons (FDG-PET) tem demonstrado utilidade ao identificar células metabolicamente ativas na parede vascular, embora a diferenciação entre placas de ateroma e inflamação ativa exija interpretação cautelosa em idosos. O comparativo de eficácia e aplicação dos métodos de imagem se encontram na Tabela 5.

**Tabela 5** – Comparativo de eficácia e aplicação dos métodos de imagem

<b>Modalidade</b>	<b>Principais Vantagens</b>	<b>Desvantagens e Limitações</b>	<b>Indicação Preferencial</b>
<b>ETT</b>	Baixo custo, ampla disponibilidade, avaliação valvar funcional.	Campo de visão limitado para aorta distal e arco.	Triagem inicial e acompanhamento de rotina da raiz aórtica.

<b>Modalidade</b>	<b>Principais Vantagens</b>	<b>Desvantagens e Limitações</b>	<b>Indicação Preferencial</b>
<b>Angio-TC</b>	Rapidez, visão tridimensional, alta resolução anatômica.	Radiação ionizante e risco de nefropatia por contraste iodado.	Planejamento cirúrgico e diagnóstico de síndromes agudas.
<b>ARM</b>	Excelente contraste tecidual, ausência de radiação ionizante.	Contraíndicada em pacientes com certos implantes; tempo de exame longo.	Vigilância a longo prazo em pacientes jovens ou com aortite.
<b>PET-CT</b>	Avaliação qualitativa da atividade inflamatória e celular.	Alto custo e dificuldade em distinguir aterosclerose de aortite.	Monitoramento de resposta ao tratamento em doenças inflamatórias.

## 12. PADRONIZAÇÃO DA MEDIÇÃO AÓRTICA E CRITÉRIOS DE INTERVENÇÃO

Um dos maiores desafios na gestão dos AAT é a discrepância frequente nas medições obtidas entre diferentes modalidades ou examinadores. Essas variações decorrem de técnicas não padronizadas, como a medição realizada na sístole versus diástole, ou a inclusão ou exclusão das paredes aórticas no cálculo do diâmetro. As diretrizes da American Society of Echocardiography (JASE) recomendam a técnica da "borda anterior à borda anterior" para adultos no ETT, enquanto na TC e na RM, a prática comum utiliza o método de "borda interna a borda interna". É comum uma variação de 2 a 3 mm entre as modalidades, o que pode impactar significativamente a decisão clínica sobre o momento do reparo operatório.

Para aneurismas de aorta ascendente ou da raiz aórtica de origem degenerativa, a intervenção cirúrgica é recomendada quando o diâmetro atinge  $\geq 5,5$  cm. No entanto, o crescimento rápido — definido como um aumento de  $\geq 0,5$  cm em um único ano ou  $\geq 0,3$  cm ao ano por dois anos consecutivos — também constitui um gatilho para a cirurgia profilática, independentemente do diâmetro absoluto. Em pacientes com função renal comprometida, estratégias de redução de contraste em exames transversais ou o uso de sequências de ressonância sem contraste se tornam essenciais para garantir a segurança sem sacrificar a precisão diagnóstica.

### 13. ESTRATÉGIAS DE MANEJO CLÍNICO E TERAPIA MEDICAMENTOSA DE ROTINA

O tratamento medicamentoso dos aneurismas da aorta torácica (AAT) fundamenta-se na redução das forças hemodinâmicas que incidem sobre a parede vascular, visando retardar a progressão da dilatação e prevenir eventos agudos catastróficos. A hipertensão sistêmica exerce um papel central tanto na origem quanto no aumento da patologia aórtica, atuando como um fator agravante mesmo em pacientes com predisposição genética ou malformações congênitas. Dessa forma, o controle pressórico agressivo é necessário, utilizando-se frequentemente a combinação de múltiplas classes farmacológicas para atingir os níveis tensionais recomendados pelas diretrizes internacionais.

Em populações jovens portadoras de doenças aórticas hereditárias, como a Síndrome de Marfan (SMF), a hipertensão pode não ser a manifestação predominante, porém, a redução do estresse de cisalhamento permanece como o objetivo terapêutico primário. O uso de betabloqueadores é preconizado, sendo iniciado preferencialmente no momento do diagnóstico ou assim que a dilatação aórtica progressiva é documentada. Nas últimas décadas, o foco científico expandiu-se para a modulação da via do fator transformador de crescimento beta (TGF $\beta$ ). Os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) demonstraram eficácia em retardar o crescimento aórtico em modelos experimentais e em ensaios clínicos humanos, como o estudo AIMS, sendo recomendada a titulação até a dose máxima tolerada para otimizar o efeito protetor, inclusive durante o esforço físico.

A evidência clínica para outras condições, como a Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) vascular e a aortopatia associada à válvula aórtica bicúspide (VAB), ainda é menos robusta devido à raridade dessas condições ou à escassez de ensaios randomizados de grande porte. No entanto, pequenos ensaios indicam que o uso de betabloqueadores específicos, como o celiprolol, pode reduzir a taxa de eventos vasculares na SED vascular. Atualmente, a prática clínica adota o uso combinado de betabloqueadores e BRA para potencializar a proteção da parede arterial, adaptando a prescrição às necessidades hemodinâmicas e tolerância de cada paciente. Protocolo de terapia farmacológica e metas hemodinâmicas são registrados na Tabela 6.

**Tabela 6** – Protocolo de terapia farmacológica e metas hemodinâmicas de aneurismas da aorta torácica

<b>Classe Farmacológica</b>	<b>Mecanismo de Ação Principal</b>	<b>Indicação Específica</b>	<b>Meta e Observações Clínicas</b>
<b>Betabloqueadores</b>	Redução da frequência cardíaca e do inotropismo (dP/dt).	Primeira linha em SMF, VAB e AAT degenerativo.	Iniciar no diagnóstico; titular para reduzir o estresse de pulso.
<b>Bloqueadores de Receptores (BRA)</b>	Antagonismo da angiotensina II e modulação da via TGF $\beta$ .	SMF e pacientes intolerantes a betabloqueadores.	Dose máxima tolerada para efeito protetor sistêmico.
<b>Estatinas</b>	Estabilização de placas e redução da inflamação vascular.	AAT esporádico com evidência de aterosclerose.	Intensidade moderada a alta se houver ulceração aórtica.
<b>Anti-hipertensivos Gerais</b>	Redução da resistência vascular periférica.	Controle de hipertensão arterial sistêmica associada.	Meta rigorosa de pressão arterial $\leq$ 130/80 mmHg.

#### 14. PRESCRIÇÃO DE ATIVIDADE FÍSICA E MODIFICAÇÕES NO ESTILO DE VIDA

A orientação quanto à atividade física é um componente importante do cuidado longitudinal, exigindo um equilíbrio entre os benefícios cardiovasculares do exercício e o risco de elevação súbita da pressão intra-aórtica. O exercício aeróbico de intensidade moderada é geralmente considerado seguro e deve ser incentivado para a manutenção da saúde metabólica e vascular. Porém, restrições rigorosas são aplicadas a modalidades que envolvem impacto significativo ou risco de desaceleração súbita, as quais podem precipitar a dissecação em vasos já fragilizados.

Atividades que exigem levantamento de cargas pesadas ou esforços isométricos intensos são contraindicadas, uma vez que frequentemente induzem à manobra de

Valsalva. Esta manobra provoca um aumento rápido e transitório da pressão arterial sistêmica no momento da liberação do esforço, criando um pico de estresse sobre o aneurisma. Da mesma forma, esportes radicais e modalidades de resistência extrema devem ser evitados para minimizar flutuações hemodinâmicas perigosas. Além da atividade física, a cessação do tabagismo e a abstenção de drogas recreativas são medidas relevantes, dado que o fumo e substâncias simpatomiméticas aceleram a degradação tecidual e elevam o risco de ruptura.

## 15. DESAFIOS HEMODINÂMICOS E GESTÃO DO RISCO NA GRAVIDEZ

A gestação representa um período de vulnerabilidade extrema para mulheres com dilatação aórtica, devido às profundas alterações fisiológicas e hormonais que predispõem à maior fragilidade da parede do vaso. O aumento do débito cardíaco e a remodelação vascular gestacional elevam o risco de dissecção aguda, evento que ocorre com frequência desproporcional neste grupo. Consequentemente, o aconselhamento pré-concepcional detalhado é indispensável para discutir os riscos materno-fetais e estabelecer uma estratégia de monitoramento.

Durante o período gestacional, recomenda-se a realização de acompanhamento por imagem, preferencialmente por ressonância magnética sem contraste no segundo trimestre, para avaliar qualquer expansão adicional da aorta. Caso seja detectada uma dilatação significativa, a equipe multidisciplinar deve planejar uma cesariana programada para evitar o estresse hemodinâmico do trabalho de parto. Em situações onde o diâmetro aórtico excede 4,5 cm antes da concepção, o risco de dissecção durante a gravidez é frequentemente considerado superior ao risco cirúrgico, justificando a discussão sobre a necessidade de reparo profilático prévio. Em relação à contracepção após o parto ou para planejamento, métodos baseados exclusivamente em progestagênios são considerados seguros e recomendados para mulheres com patologias cardiovasculares complexas. A Tabela 7 traz as diretrizes de manejo obstétrico em mulheres com aortopatias.

**Tabela 7 – Diretrizes de manejo obstétrico em mulheres com aortopatias**

<b>Etapa Clínica</b>	<b>Ação Recomendada</b>	<b>Critério de Decisão</b>	<b>Justificativa Clínica</b>
<b>Pré-concepção</b>	Aconselhamento e avaliação por imagem (TC/RM).	Diâmetro > 4,5 cm.	Considerar cirurgia profilática antes da gestação.

<b>Etapa Clínica</b>	<b>Ação Recomendada</b>	<b>Critério de Decisão</b>	<b>Justificativa Clínica</b>
<b>Gestacional</b>	RM de aorta torácica sem contraste.	No meio do segundo trimestre.	Monitorar a taxa de crescimento aórtico sob estresse.
<b>Parto</b>	Cesariana planejada.	Se houver dilatação adicional ou diâmetro crítico.	Evitar picos hipertensivos do trabalho de parto.
<b>Contracepção</b>	Uso de progestagênio isolado.	Em todas as pacientes com risco vascular.	Segurança cardiovascular e eficácia contraceptiva.

## 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, Benseid 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<sup>-/-</sup> 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. Mancia 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.