



Aneurisma aórtico associado à Síndrome de Marfan

Aortic aneurysm associated with Marfan Syndrome

Aneurisma aórtico asociado con el síndrome de Marfan

Itamar Magalhães Gonçalves¹, Sara Fernandes Ribeiro¹, Carlos Ramon Andrade de Oliveira¹, Sílvio Carlos de Albuquerque Lima¹, Jhonantan Jason Marques da Cunha Guimarães¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a associação do aneurisma aórtico e a Síndrome de Marfan. **Métodos:** Este estudo constitui-se de um estudo bibliográfico de revisão integrativa utilizando as plataformas online PubMed e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) como fontes de informações com os seguintes descritores: aneurisma aórtico (aortic aneurysm), Fibrilina -1 (Fibrillin-1) e Síndrome de Marfan (Marfan Syndrome). Utilizaram-se artigos disponíveis em português e inglês acessíveis integralmente de forma gratuita publicados nos últimos vinte anos. **Resultados:** A escolha de 2994 artigos da plataforma PUBMED e 61 artigos da plataforma LILACS. Após a seleção, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, definiram-se 20 artigos para o refinamento de conteúdo. Após esta etapa, restaram 7 artigos. **Considerações finais:** Esta revisão ressaltou a importância do sistema renina-angiotensina na regulação cardiovascular e nas doenças relacionadas, como a síndrome de Marfan e os aneurismas da aorta torácica. A compreensão contínua dos mecanismos subjacentes a essas doenças é fundamental para desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir complicações cardiovasculares graves.

Palavras-chave: Aneurisma aórtico, Fibrilina -1, Síndrome de Marfan.

ABSTRACT

Objective: To analyze the association of aortic aneurysm and Marfan syndrome. **Methods:** This study consists of a bibliographic study of integrative review using the online platforms PubMed and LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) as sources of information. The following descriptors were used: aortic aneurysm and Marfan syndrome. We used articles available in Portuguese and English, accessible entirely free of charge, published in the last twenty years. **Results:** A total of 2994 articles from the PUBMED platform and 61 articles from the LILACS platform were selected. After the selection, applying the inclusion and exclusion criteria, 20 articles were defined for content refinement. After this stage, 7 articles remained. **Final considerations:** This review highlighted the importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular regulation and related diseases, such as Marfan syndrome and thoracic aortic aneurysms.

¹ Afya Faculdade de Ciências Médicas, Palmas - TO.

Continued understanding of the mechanisms underlying these diseases is critical to developing more effective and personalized therapeutic approaches aimed at improving patients' quality of life and reducing serious cardiovascular complications.

Keywords: Aortic Aneurysm, Fibrillin-1, Marfan Syndrome.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la asociación del aneurisma aórtico y el síndrome de Marfan. **Métodos:** Este estudio consiste en un estudio bibliográfico de revisión integradora utilizando las plataformas online PubMed y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) como fuentes de información. Se utilizaron los siguientes descriptores: aneurisma aórtico y síndrome de Marfan. Utilizamos artículos disponibles en portugués e inglés, accesibles de forma totalmente gratuita, publicados en los últimos veinte años. **Resultados:** Se seleccionaron un total de 2994 artículos de la plataforma PUBMED y 61 artículos de la plataforma LILACS. Después de la selección, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se definieron 20 artículos para el refinamiento del contenido. Después de esta etapa, quedaron 7 artículos. **Consideraciones finales:** Esta revisión destacó la importancia del sistema renina-angiotensina en la regulación cardiovascular y enfermedades relacionadas, como el síndrome de Marfan y los aneurismas de la aorta torácica. La comprensión continua de los mecanismos subyacentes a estas enfermedades es fundamental para desarrollar enfoques terapéuticos más efectivos y personalizados destinados a mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir las complicaciones cardiovasculares graves.

Palabras clave: Aneurisma aórtico, Fibrilina-1, Síndrome de Marfan.

INTRODUÇÃO

O acompanhamento padrão de pacientes com Síndrome de Marfan é focado no envolvimento da aorta cardíaca e toracoabdominal, uma vez que os aneurismas aórticos são uma das anomalias vasculares mais comuns e é um fator importante que afeta a morbimortalidade nesses pacientes (LOPEZ SA, et al., 2021). Os aneurismas progridem através da expansão contínua da artéria, resultando em desestabilização e eventualmente dissecação ou ruptura da parede da aorta, causando morte súbita devido a extensa hemorragia (TORAL M, et al., 2022).

A Síndrome de Marfan é uma condição autossômica dominante causada por uma mutação no gene FBN1 no cromossomo 15 que codifica a proteína fibrilina (ARAÚJO MR, et al., 2016). A incidência de nascimentos relatada é estimada em 1 em 9.800 nascimentos (GRAY JR, et al., 1998).

Tem-se como principais manifestações desta síndrome alterações cardiovasculares (ARAÚJO MR, et al., 2016). Entre as quais, a dissecação aguda da aorta é a principal causa de morte como consequência da degeneração da camada medial e formação de aneurismas que comprometem a vida do paciente (JOHN R, et al., 2013).

A fibrilina é uma proteína essencial do tecido conjuntivo, dando origem a um defeito hereditário que provoca a formação anormal de fibras elásticas, com a consequente disfunção dos tecidos que as possuem (IDROVO BF e SANDOYA LA, 2021). A alteração das fibras conjuntivas dentro da parede aórtica prejudica diretamente a elasticidade e a resistência da parede e as alterações mecânicas expõem as seções afetadas da parede ao fluxo não laminar, prejudicando a integridade da parede aórtica (TSAMIS A, et al., 2013).

A aorta é a artéria do corpo humano, em calibre e comprimento, com maior número de vasos tributários e maior volume de sangue transportado (MOORE KL, et al., 2018), além de ser onde a pressão exercida na parede arterial é mais alta (KATRITSIS D, et al., 2007), provocando a dilatação aórtica progressiva, que pode levar à dissecação aórtica aguda ou mesmo à ruptura da aorta, que pode ser fatal.

Devido a essa progressão previsível, a Síndrome de Marfan tem sido a base para a extrapolação dos achados clínicos e da prática diária para o aneurisma da aorta (AGARWAL PP, et al., 2009; ELEFTERIADES JA e FARKAS EA, 2010). Está bem estabelecido que 50 a 80% desses pacientes desenvolverão dilatação aórtica em alguma fase da vida (BASHIR M, et al., 2013).

Os aneurismas da aorta torácica como os que ocorrem na síndrome de Marfan são uma das manifestações mais devastadoras da doença cardiovascular; entretanto, as opções terapêuticas para retardar, prevenir ou tratar sua progressão ainda são muito limitadas (TORAL M, et al., 2022).

O intuito deste artigo foi analisar as informações presentes na literatura científica através de uma revisão utilizando as publicações dos últimos vinte anos, a respeito da relação entre o aneurisma aórtico e Síndrome de Marfan.

MÉTODOS

Este estudo constitui-se de um estudo bibliográfico, do tipo revisão integrativa, conhecido como tipo de estudo que traz a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica. Propicia elencar as lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas a respeito de uma determinada área de estudo (MENDES K, et al., 2008).

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida de forma crítica seguindo seis etapas: definição da questão ou hipótese, seleção de estudos (amostra), definição das características dos estudos, análise, interpretação dos resultados e apresentação da revisão (SOUZA MT, et al., 2010).

Foram utilizadas as plataformas online PubMed e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) como fontes de informações. Os descritores foram utilizados em língua portuguesa e inglesa nas seguintes combinações: aneurisma aórtico (*aortic aneurysm*); Síndrome de Marfan (*Marfan Syndrome*) e o operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão corresponderam aos artigos disponíveis em português e em inglês, acessíveis integralmente nas bases de dados selecionadas, com acesso gratuito, publicados de 31 de dezembro de 2002 até 31 de dezembro de 2022.

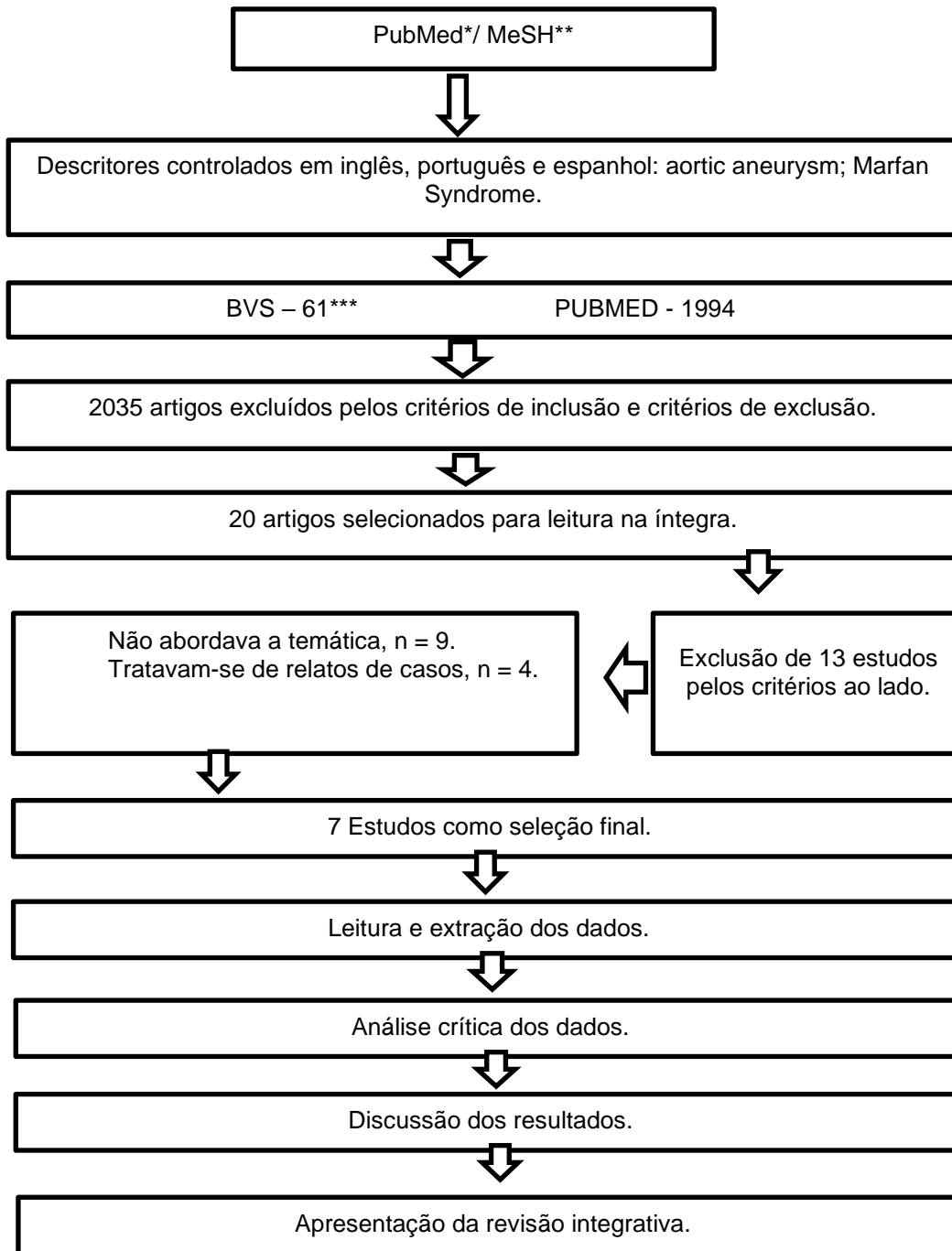
Para critérios de exclusão, estabeleceu-se artigos pagos ou incompletos que não estejam disponíveis para acesso e leitura na íntegra de forma gratuita por via eletrônica, sem relação com o tema, teses, artigos de opinião, relatos de caso, capítulos de livros, resumos de eventos e trabalhos publicados fora do tempo estipulado.

Usando os descritores (*aortic aneurysm*) e (*Marfan Syndrome*) foram selecionados 2994 artigos da plataforma PUBMED e 61 artigos da plataforma LILACS. Após a seleção, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, foram definidos 20 artigos para o refinamento de conteúdo. Após esta etapa, restaram 7 artigos, sendo 5 da plataforma PUBMED e 2 da LILACS.

Em seguida, aplicou-se as técnicas de extração dos dados das fontes primárias, mediante o resumo de cada artigo de modo que cada estudo seja reduzido a uma página com conteúdo relevante (SOUZA MT, et al., 2010). Para garantir a validade da revisão, os estudos selecionados foram analisados detalhadamente. A análise foi de forma crítica, procurando explicações para os resultados diferentes ou conflitantes nos diferentes estudos (GANONG LH, et al., 1987; BEYEA SC, et al., 1998).

A etapa contígua contemplou a visualização dos dados, ou seja, a conversão dos achados em uma forma visual de subgrupo, que ocorre por meio de tabelas nos quais é possível a comparação entre todos os estudos selecionados (SOUZA MT, et al., 2010). A identificação de padrões, diferenças e a sublocação desses tópicos como parte da discussão geral permite delinear a relação do aneurisma aórtico com a Síndrome de Marfan.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos para composição do *corpus* da revisão.



Fonte: Ribeiro SF, et al., 2024. * PubMed: United States National Library of Medicine, ** MeSH: Medial Subject Headings,*** BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados mais relevantes dos sete artigos selecionados nesta pesquisa foram organizados em um quadro que possibilitou a compreensão da temática de forma objetiva, conforme demonstrado a seguir no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Artigos selecionados apresentando os autores (ano), objetivos e os resultados que relacionam aneurisma aórtico com a Síndrome de Marfan.

N	Autores	Objetivos	Resultados
1	ASANO K, et al. (2022)	Relacionar disfunção endotelial e sinalização inadequada de angiotensina II e TGF β na condução da doença da aorta torácica em camundongos com Síndrome de Marfan.	Estudos com culturas de FBN1 das células musculares lisas de camundongos e aorta de pacientes com Síndrome de Marfan associaram disfunção mitocondrial com doença aneurismática. Pesquisas adicionais em camundongos hipomórficos para fibrilina-1 ou heterozigotos para uma alteração estrutural da fibrilina-1 correlacionaram a progressão do aneurisma com a estimulação inadequada da sinalização do receptor de angiotensina II (AngII) tipo 1 (At1r).
2	COELHO SG e ALMEIDA AG (2019)	Proporcionar uma visão global desta doença hereditária.	Cerca de 80% dos doentes apresentam dilatação da raiz da aorta e da aorta ascendente proximal com apagamento da junção sino-tubular. A Síndrome de Marfan está presente em cerca de 50% dos pacientes com idade menor que 40 anos e em apenas 2% das dissecções que ocorrem em doentes mais velhos. A dissecção da aorta descendente tem relação à da aorta ascendente em 43% dos doentes e em 20% das vezes aparece isoladamente.
3	ATTENHO FER CH, et al. (2014)	Opções de tratamento médico atualmente utilizadas e promissoras para pacientes com doenças aneurismáticas hereditárias da aorta.	Os aneurismas da aorta predispõem à dissecção e/ou ruptura da aorta. O risco de dissecção e/ou ruptura aórtica aumenta significativamente com o aumento do tamanho, sendo estimado em 14% ao ano quando o tamanho da aorta é de >6,0 cm. Alguns pacientes apresentam dissecção ou ruptura em uma dimensão aórtica inferior a 5,0 cm. De fato, pacientes com mutação TGFBR1 ou TGFBR2 dissecam com diâmetros aórticos bem abaixo de 5,0 cm.
4	YUAN SM e JING H (2010)	Proporcionar uma visão global desta rara desordem de hereditariedade.	Nos pacientes com Síndrome de Marfan, a dilatação da raiz da aorta pode estar presente em 60%, o prolapso da valva mitral em 91% e a regurgitação aórtica em 23%. A incidência de dilatação aórtica e prolapso mitral na síndrome de Marfan foi igual em crianças e adultos do mesmo sexo.
5	MITZI VAM, et al. (2021)	Avaliar alterações longitudinais na distensibilidade, como potencial preditor de eventos aórticos.	No total, 35 pacientes com Síndrome de Marfan, idade 23–32 anos, 54% homens foram incluídos. A média da distensibilidade da aorta já era baixa (entre 2,9 \times 10–3/mmHg/ano e 6,4 \times 10–3/mmHg/ano) em todos os níveis basais e diminuiu significativamente ao longo do tempo nos níveis 2 e 3. A taxa de perda de distensibilidade por ano (\times 10–3/mmHg/ano) foi de 0,01, 0,03 e 0,06 \times 10–3/mm Hg nos níveis 1, 2 e 3, respectivamente. Na inclusão, os homens apresentaram distensibilidade muito baixa, enquanto as mulheres fizeram distensibilidade moderadamente reduzida, diminuindo gradualmente com a idade.
6	KUMAR A e AGARWALS (2014)	Fornecer uma visão geral desta rara desordem hereditária.	A sinalização excessiva de TGF- β também teve um papel causal no desenvolvimento de aneurismas da raiz da aorta Observou-se em aortas de camundongos deficientes em fibrilina-1 que a ativação de ERK1 e ERK1 dependente do receptor de TGF- β e do receptor de angiotensina II tipo 1 (AT2R) estava envolvida na patogênese (formação de aneurismas)
7	SILVA VF, et al. (2008)	Um estudo retrospectivo foi desenhado tendo como fator de inclusão a cirurgia de Bentall e De Bono.	Presença de aneurisma da aorta ascendente em 48,5% pacientes, ectasia ânulo-aórtica em 31%, ectasia ânulo-aórtica associada a dissecção tipo A em 2,5%, ectasia ânulo-aórtica associada a dissecção tipo B em 2,5% dos doentes, dissecção aguda da aorta tipo A em 10,5% pacientes e dissecção tipo A associada a aneurisma da aorta descendente em 5,0%.

Fonte: Ribeiro SF, et al., 2024.

Sinalização angiotensina II e implicações terapêuticas

O sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha um papel vital na manutenção da homeostase circulatória, influenciando a contratilidade vascular e a produção de matriz extracelular (MEC) (ASANO K, et al., 2022). Uma compreensão aprofundada das vias de sinalização do SRA é essencial para explorar implicações terapêuticas. Um aspecto notável desse sistema é a interação dinâmica entre as vias AngII (Angiotensina II) e TGF β (Fator de Crescimento Transformador Beta), que podem ter efeitos sinérgicos e antagonísticos na homeostase vascular.

Pesquisas recentes, conduzidas com modelos de camundongos, indicaram resultados promissores no direcionamento do receptor AT1R (Receptor da Angiotensina Tipo 1) para reduzir o desenvolvimento de aneurismas (ASANO K, et al., 2022). Essas descobertas podem ter implicações terapêuticas significativas, especialmente em pacientes com aneurisma da aorta torácica (TAA). No entanto, a tradução dessas descobertas para a prática clínica em pacientes humanos com TAA continua a ser um desafio.

Durante o período embrionário, o gene responsável pela promoção da elastogênese tecidual é a fibrilina 2, enquanto que no período pós natal a fibrilina 1 é a encarregada do mesmo efeito fisiológico (COELHO SG & ALMEIDA AG, 2019). Em pacientes com Síndrome de Marfan, o processo de desenvolvimento do aneurisma da aorta torácica deve ser visto como uma afecção da regulação da homeostase tecidual (ASANO K, et al., 2022). Mutações na estrutura da fibrilina 1 demonstraram correlação com o desenvolvimento de aneurismas aórticos, assim como uma sinalização inadequada do receptor de angiotensina 2 do tipo 1. Além disso, a estimulação excessiva do TGF β foi observada em pacientes com aorta dilatada e mutações em FBN1 (gene da fibrilina 1), embora não esteja claro se essa anormalidade é primária ou secundária à doença. Experimentos sugerem que o avanço do aneurisma aórtico pode estar relacionado à disfunção endotelial, afetando a produção de óxido nítrico e diminuindo a capacidade de dilatação do vaso sanguíneo.

Investigações clínicas também indicaram o potencial dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) na melhoria da distensibilidade aórtica e na redução da rigidez em indivíduos com Síndrome de Marfan (ASANO K, et al., 2022). No entanto, discrepâncias em ensaios randomizados enfatizam a complexidade do fenótipo da doença humana. Isso ressalta a importância de abordagens de tratamento personalizadas que considerem fatores como idade, sexo e estágio da doença.

Em resumo, o entendimento das vias de sinalização da AngII e TGF β e suas interações com receptores (AT1R e AT2R) é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas para pacientes com aneurisma da aorta torácica, especialmente aqueles com Síndrome de Marfan. No entanto, a pesquisa continua a ser necessária para esclarecer os mecanismos subjacentes e para personalizar abordagens terapêuticas com base nas características individuais dos pacientes.

À medida que avançamos na exploração das potenciais implicações terapêuticas das vias de sinalização da Angiotensina II (AngII) e do Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF β), é essencial examinar mais profundamente os mecanismos subjacentes a essas vias, bem como as interações entre os receptores AT1R e AT2R.

Uma investigação mais aprofundada pode revelar informações valiosas sobre como esses receptores influenciam a sinalização a jusante e como suas atividades podem ser moduladas terapêuticamente. Por exemplo, estudos futuros podem se concentrar na identificação de agentes farmacológicos específicos que visam seletivamente os receptores AT1R ou AT2R, a fim de obter benefícios terapêuticos sem os efeitos colaterais indesejados associados a inibidores mais amplos do sistema renina-angiotensina.

Além disso, investigar a complexidade do fenótipo da doença em pacientes com Síndrome de Marfan é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de tratamento personalizadas. Essas estratégias podem levar em consideração a idade, o sexo e o estágio da doença, bem como a presença de mutações genéticas específicas. A medicina personalizada está se tornando cada vez mais relevante no campo da cardiologia, e essa abordagem pode oferecer resultados mais eficazes e seguros para pacientes com aneurismas aórticos.

Outra área de pesquisa promissora envolve a exploração de terapias que visam melhorar a função endotelial e a produção de óxido nítrico. A disfunção endotelial desempenha um papel crucial no desenvolvimento do aneurisma aórtico, e abordagens que restauram a função endotelial podem ajudar a prevenir o avanço da doença.

Além disso, a interdisciplinaridade na pesquisa e na prática clínica é essencial. Médicos, geneticistas, farmacologistas e cientistas devem colaborar para desenvolver abordagens terapêuticas abrangentes e eficazes. A troca de conhecimento e a combinação de diversas áreas de especialização são fundamentais para avançar na compreensão e tratamento de doenças como o aneurisma aórtico em pacientes com Síndrome de Marfan.

Em resumo, a sinalização da Angiotensina II e suas implicações terapêuticas são tópicos complexos e em evolução na pesquisa médica. À medida que continuamos a investigar essas vias de sinalização e sua relevância clínica, é essencial manter uma abordagem multidisciplinar e personalizada para o tratamento de pacientes com aneurismas aórticos, especialmente aqueles com Síndrome de Marfan. Isso permitirá o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras, abordando as necessidades individuais dos pacientes.

Síndrome de Marfan - uma doença hereditária do tecido conjuntivo

A síndrome de Marfan, uma doença hereditária do tecido conjuntivo, é uma condição rara com uma incidência estimada de um em 5000 indivíduos. Esta síndrome está frequentemente associada a mutações no gene da fibrilina-1, um componente vital das microfibrilas presentes na matriz extracelular (COELHO SG & ALMEIDA AG, 2019). A compreensão dos mecanismos subjacentes à síndrome de Marfan tem sido aprimorada significativamente por meio de modelos animais que reproduzem a doença.

As mutações da fibrilina-1 não apenas comprometem a integridade do tecido conjuntivo, mas também têm um impacto na via de sinalização do fator de crescimento transformador-beta (TGF- β) (COELHO SG e ALMEIDA AG, 2019). Essas descobertas têm implicações cruciais para os sistemas cardiovascular, ocular e esquelético, uma vez que esses sistemas frequentemente apresentam manifestações clínicas significativas na síndrome de Marfan. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado tornaram-se uma prioridade devido ao risco potencialmente fatal de complicações cardiovasculares, incluindo aneurismas da aorta e dissecação aórtica (YUAN S e JING H, 2010).

Aneurismas da aorta torácica podem surgir de várias causas, incluindo distúrbios genéticos como a síndrome de Marfan (MFS), condições relacionadas à aorta e distúrbios inflamatórios como a arterite de células gigantes ou a aterosclerose. Nessas condições, fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica, podem acelerar a progressão dos aneurismas. Por muitos anos, os β -bloqueadores têm sido a abordagem tradicional para o tratamento médico. No entanto, recentemente, a atenção se voltou para o losartan, um antagonista do receptor tipo I de angiotensina II (ARB), que demonstrou ser promissor tanto em modelos animais de MFS quanto em indivíduos humanos com a condição. Ensaios clínicos em andamento que comparam o losartan com β -bloqueadores e/ou placebo deverão fornecer mais informações sobre o papel dos ARBs no tratamento da síndrome de Marfan.

Além disso, outros medicamentos, como estatinas e tetraciclinas, mostraram benefícios potenciais em estudos experimentais. À medida que a compreensão dos gatilhos moleculares para a dilatação e dissecação da aorta avança, estratégias de tratamento personalizadas adaptadas a defeitos genéticos específicos estão se tornando uma perspectiva promissora. À medida que a pesquisa continua, será importante determinar se esses tratamentos baseados no genótipo podem substituir as abordagens atuais baseadas no fenótipo e se podem ser aplicados a outras formas de aortopatias.

Esta revisão explora as opções de tratamento médico atuais e promissoras disponíveis para pacientes com distúrbios hereditários de aneurisma aórtico (ATTENHOFER CH, et al., 2014). A busca por tratamentos mais eficazes e personalizados continua a ser uma prioridade na gestão da síndrome de Marfan e condições relacionadas. A pesquisa contínua é fundamental para melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes afetados por essas doenças complexas do tecido conjuntivo.

À medida que a pesquisa avança na busca por tratamentos mais eficazes e personalizados para a síndrome de Marfan e distúrbios hereditários de aneurisma aórtico, várias questões e desafios se destacam. Primeiramente, a síndrome de Marfan é uma condição altamente variável, com manifestações clínicas que podem variar consideravelmente entre indivíduos afetados. Isso torna a necessidade de uma abordagem personalizada para o tratamento ainda mais crucial. Os avanços na genômica e na medicina de precisão têm o potencial de revelar informações valiosas sobre os perfis genéticos individuais dos pacientes, permitindo a adaptação precisa das terapias com base nos defeitos genéticos específicos.

Além disso, os estudos clínicos em andamento que comparam o losartan com outras terapias, como β -bloqueadores, podem fornecer informações valiosas sobre a eficácia e os efeitos colaterais desses tratamentos em pacientes com síndrome de Marfan. Essas informações são fundamentais para orientar as decisões clínicas e proporcionar o melhor cuidado possível para os pacientes.

Outro ponto importante é a necessidade contínua de acompanhamento médico rigoroso e monitoramento regular dos pacientes com síndrome de Marfan. Isso é especialmente relevante devido ao risco de complicações cardiovasculares graves, como aneurismas da aorta, que podem requerer intervenção cirúrgica.

O tratamento precoce e a detecção de complicações em estágios iniciais são essenciais para melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes. Além disso, a pesquisa deve continuar a explorar a possível extensão das estratégias de tratamento personalizadas para outras formas de aortopatias e distúrbios hereditários relacionados. A compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes a essas condições pode abrir novas perspectivas terapêuticas não apenas para a síndrome de Marfan, mas também para uma ampla gama de doenças do tecido conjuntivo.

Em resumo, a síndrome de Marfan é uma doença hereditária complexa do tecido conjuntivo que requer uma abordagem multidisciplinar e personalizada para o tratamento. À medida que a pesquisa continua a avançar, a esperança é que novas terapias baseadas em genótipo, juntamente com abordagens tradicionais baseadas em fenótipo, possam melhorar significativamente a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes afetados por essa condição desafiadora. O monitoramento constante e a colaboração entre médicos, geneticistas e pesquisadores são fundamentais para alcançar esse objetivo.

Distensibilidade aórtica e dilatação em pacientes com Síndrome de Marfan

No contexto da Síndrome de Marfan (MFS), uma condição hereditária do tecido conjuntivo que afeta várias partes do corpo, os pacientes enfrentam uma propensão aumentada ao desenvolvimento de aneurismas aórticos devido à fragmentação das fibras elásticas, o que resulta em uma menor distensibilidade da aorta (MITZI VAM, et al., 2021). A avaliação da distensibilidade aórtica tem sido objeto de investigação como um potencial preditor de eventos aórticos em pacientes com MFS.

Um estudo retrospectivo envolvendo pacientes com MFS submetidos a exames de ressonância magnética cardíaca entre 1996 e 2012 revelou que a distensibilidade aórtica já era baixa nos níveis da aorta ascendente, proximal e distal descendente no início do estudo. Com o passar do tempo, essa distensibilidade diminuiu ainda mais, especialmente nos níveis 2 e 3 (MITZI VAM, et al., 2021).

No entanto, embora tenha sido observada uma associação entre a taxa de dilatação aórtica e a redução da distensibilidade aórtica, não foi possível estabelecer uma correlação direta entre a distensibilidade e os eventos clínicos ao longo de um período de acompanhamento de 22 anos (MITZI VAM, et al., 2021). Portanto, embora a distensibilidade aórtica esteja inversamente relacionada à taxa de dilatação aórtica em pacientes com MFS, sua utilidade como preditor individual de eventos aórticos nesse grupo de pacientes parece ser limitada (MITZI VAM, et al., 2021).

A Síndrome de Marfan (MFS) é um distúrbio hereditário autossômico dominante relativamente comum do tecido conjuntivo, que apresenta manifestações proeminentes nos sistemas esquelético, ocular e cardiovascular. A condição é causada por mutações no gene fibrilina-1 (FBN1), que codifica a glicoproteína fibrilina-1. Entre as anormalidades cardiovasculares associadas à MFS, a dilatação da raiz da aorta e o prolapso da válvula mitral são características proeminentes.

O diagnóstico da Síndrome de Marfan é estabelecido com base em uma combinação de manifestações clínicas maiores e menores em diferentes sistemas de órgãos, juntamente com a consideração do histórico familiar do paciente, seguindo a nosologia de diagnóstico Ghent revisada.

Embora a patogênese completa da Síndrome de Marfan ainda não seja completamente compreendida, acredita-se que mutações no gene fibrilina-1 exerçam um efeito negativo dominante. O tratamento médico inclui o uso de β -bloqueadores profiláticos e bloqueadores dos receptores de angiotensina II para retardar a progressão da dilatação da aorta ascendente, com o benefício adicional de potencialmente reduzir a ativação do fator de crescimento transformador-beta (TGF- β) - um fator implicado na MFS.

Detectar a mutação genética associada à MFS não apenas possibilita um diagnóstico e prognóstico precoces, mas também facilita o aconselhamento genético, estratégias preventivas para portadores e apoio a membros da família não afetados. A importância de identificar a mutação genética específica da família é realçada pela sua aplicabilidade à triagem pré-natal e pós-natal, destacando a importância de uma abordagem abrangente na gestão desse distúrbio hereditário raro (KUMAR A e AGARWAL S, 2014).

O estudo da distensibilidade aórtica e da patogênese da MFS é uma área de pesquisa crucial, uma vez que pode fornecer insights valiosos para o manejo clínico e o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados para essa condição complexa. A investigação contínua dos fatores subjacentes à progressão dos aneurismas aórticos em pacientes com MFS é essencial para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida desses indivíduos.

Eficácia da técnica Bentall e de bono para doenças aórticas

Em um estudo retrospectivo abrangendo uma coorte consecutiva de pacientes submetidos ao procedimento de Bentall e De Bono, o objetivo era analisar a eficácia dessa abordagem cirúrgica em termos de resultados a curto e longo prazo. Para alcançar essa análise, foram coletados dados de pacientes por meio de registros médicos e prontuários clínicos, além de interações diretas com os pacientes. O período de análise abrangeu 39 pacientes que passaram pelo procedimento entre janeiro de 1996 e dezembro de 2005.

Os dados demográficos revelaram uma média de idade de 47 anos, variando de 14 a 70 anos. A amostra incluiu 33 pacientes do sexo masculino e seis do sexo feminino. Dentro desse grupo, 25,5% dos pacientes foram diagnosticados com a síndrome de Marfan, enquanto 2,5% apresentaram a síndrome de Turner.

Foram observadas condições médicas concomitantes, como hipertensão (48,5%), histórico de tabagismo (20,5%), antecedentes de alcoolismo (15,5%), dislipidemia (20,5%), diabetes (5,0%) e um caso prévio de infarto do miocárdio (2,56%). No momento da cirurgia, 72% dos pacientes estavam classificados como grau II-III pela classificação funcional da New York Heart Association (NYHA). Complicações, como ecstasia anulo-aórtica (35,9%) e aneurismas aórticos (41%), também foram documentadas.

Os resultados cirúrgicos indicaram que a permanência média na unidade de terapia intensiva foi de 8,79 dias, variando entre 2 e 23 dias. Quanto à natureza das intervenções, 10% dos pacientes passaram por cirurgias de emergência, enquanto 90% foram consideradas eletivas. A taxa global de mortalidade hospitalar foi registrada em 5% (2/39) da amostra. A análise de sobrevida livre de eventos revelou taxas de 94,87% aos 1 anos e 84,61% nos 5 e 10 anos subsequentes. O período médio de acompanhamento foi de 46,5 meses, variando de 14 a 120 meses.

Em resumo, a técnica cirúrgica de Bentall e De Bono demonstrou resultados altamente satisfatórios tanto em termos de curto quanto de longo prazo, consolidando-a como uma estratégia eficaz para o tratamento de pacientes com patologias da raiz aórtica. Esses achados corroboram as informações atualmente disponíveis na literatura (SILVA VF, et al., 2008).

Este estudo contribui significativamente para o conhecimento no campo da cirurgia cardiovascular, destacando a validade contínua da abordagem com enxerto composto como uma opção confiável e eficaz para pacientes com doenças aórticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo analisou a interação complexa da Angiotensina II (AngII) e suas implicações terapêuticas na síndrome de Marfan (MFS) e aneurismas da aorta torácica. Na MFS, mutações no gene da fibrilina-1 afetam a integridade do tecido conjuntivo e a via de sinalização do TGF- β , com implicações em manifestações clínicas no sistema cardiovascular. Para aneurismas da aorta torácica, bloqueadores de receptores de AngII como losartan e outras opções, incluindo β -bloqueadores, estatinas e tetraciclinas, mostram eficácia promissora, mas tratamentos personalizados são essenciais devido à complexidade da doença. A técnica cirúrgica de Bentall e De Bono é eficaz a curto e longo prazo no tratamento de patologias da raiz aórtica. A compreensão contínua dos mecanismos é fundamental para abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas, visando melhorar a qualidade de vida e reduzir complicações cardiovasculares graves nos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. AGARWAL PP, et al. CT of thoracic aortic aneurysms. *Radiographics*, 2009; 29(2): 537-52.
2. ARAÚJO MR, et al. Marfan Syndrome: New Diagnostic Criteria, Same Anesthesia Care? Case Report and Review. *Revista Brasileira De Anestesiologia*, 2016; 66(4): 408-413.
3. ASANO K, et al. Pathophysiology and Therapeutics of Thoracic Aortic Aneurysm in Marfan Syndrome. *Biomolecules*, 2022; 12: 128.
4. ATTENHOFER J, et al. Medical treatment of aortic aneurysms in Marfan syndrome and other heritable conditions. *Curr Cardiol Rev*, 2014; 10(2): 161-71.
5. BASHIR M, et al. A perspective on natural history and survival in nonoperated thoracic aortic aneurysm patients. *Aorta (Stamford)*, 2013; 1(3):182-9.
6. BEYEA SC e NICOLL LH. Writing an integrative review. *AORN J*, 1998; 67(4): 877-80.
7. COELHO SG, et al. Síndrome de Marfan revisitada – da genética à clínica, *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2020; 39(4): 215-226.
8. ELEFTERIADES JA e FARKAS EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol.*, 2010; 55(9): 841-57.
9. GANONG LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*, 1987; 10(1): 1-11.
10. GRAY JR, et al. Life expectancy in British Marfan syndrome populations. *Clin Gen.*, 1998; 54(2): 124-8.
11. IDROVO BF e SANDOYA LA. Síndrome de Marfan e suas consequências em humanos. *Rec*, 2021; 5(1).
12. JOHN R, et al. Acesso público do NIH. *Ossos*, 2013; 23(1): 1-7.
13. KATRITSIS D, et al. Wall shear stress: theoretical considerations and methods of measurement. *Prog Cardiovasc Dis.*, 2007; 49(5): 307-29.
14. KUMAR A e AGARWAL S. Marfan syndrome: An eyesight of syndrome. *Meta Gene*, 2014; 14(2): 96-105.
15. LOPEZ SA, et al. Aneurismas de Ramo Aórtico e Risco Vascular em Pacientes com Síndrome de Marfan. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 2021; 79(24): 3005-3012.
16. MENDES K, et al. Revisão Integrativa: Método de Pesquisa para a Incorporação de Evidências na Saúde e na Enfermagem. *Texto Contexto Enfermagem*, 2008; 17(4): 758-764.
17. MITZI VAM, et al. Aortic distensibility in Marfan syndrome: a potential predictor of aortic events?. *Open Heart*, 2021; 8(2): e001775.
18. MOORE KL, et al. Anatomia orientada para a clínica. 8th ed. Guanabara Koogan; 2018; 163-75.
19. SILVA, et al. Bentall and De Bono surgery for correction of valve and ascending aortic disease: long-term results. *Revista Brasileira De Cirurgia Cardiovascular*, 2008; 23(2): 256-261.
20. SOUZA MT, et al. Revisão Integrativa: O que é e como fazer. *Einstein*, 2010; 8(1): 102-106.
21. TORAL, M. et al. A via de sinalização do NO no aneurisma e dissecação da aorta. *British Journal Of Pharmacology*, 2022; 179(7): 1287-1303.
22. TSAMIS A, et al. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface*, 2013; 10(83).
23. VANEM TT, et al. Sobrevivência, causas de morte e eventos cardiovasculares em pacientes com síndrome de Marfan. *Mol Genet Genomic Med*, 2018; 6(6): 1114-23.
24. YUAN SM e JING H. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Med. J.*, 2010; 128(6).