



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

JULIANA DA ROCHA FERREIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERFIL CLÍNICO E
GENÉTICO DE ADULTOS COM AORTOPATIA:
estudo de coorte retrospectivo com seguimento prospectivo

RIO DE JANEIRO
2022

JULIANA DA ROCHA FERREIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERFIL CLÍNICO E
GENÉTICO DE ADULTOS COM AORTOPATIA:
estudo de coorte retrospectivo com seguimento prospectivo

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em 2022, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientadores: Prof. Dr. Glauber Monteiro Dias
Prof^a. Dra. Helena Cramer Veiga Rey

Rio de Janeiro
2022

Ferreira, Juliana da Rocha.

Associação entre perfil clínico e genético de adultos com aortopatia: estudo de coorte retrospectivo com seguimento prospectivo/ Juliana da Rocha Ferreira – Rio de Janeiro, 2022.

93f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares). Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Aneurisma da Aorta Torácica. 2. Fibrilina-1. 3. Dissecção Aórtica. 4. Testes genéticos. 5. Sequenciamento de nova geração. I. Título.

JULIANA DA ROCHA PEREIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERFIL CLÍNICO E
GENÉTICO DE ADULTOS COM AORTOPATIA:
estudo de coorte retrospectivo com seguimento prospectivo

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Glauber Monteiro Dias
Orientador
Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF)

Prof^a. Dra. Helena Cramer Veiga Rey
Coorientador
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dra. Andrea Rocha de Lorenzo
Membro interno - Presidente
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Alexandre Siciliano Colafranceschi
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dra. Tais Hanae Kasai Brunswick
Membro externo
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal
Membro interno suplente
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Raiana Andrade Quintanilha Barbosa
Membro externo suplente
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho a todos os pacientes que fizeram parte deste estudo e que, em meio a pandemia, não mediram esforços para me ajudar a tornar possível esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Prof. Glauber Dias e Prof^a. Helena Cramer, peças-chave em todo esse processo, agradeço pelos ensinamentos, ajuda e por serem a base do meu crescimento pessoal e profissional.

Ao Marcelo Mello, causador da minha inspiração e paixão pelo tema nas suas aulas incríveis e que me acompanhou e instruiu durante toda essa trajetória.

À Banca Examinadora que, aceitando prontamente o meu convite, foi fundamental com todos os ensinamentos na qualificação e ainda os que virão no dia da defesa.

Ao Marcelo Goulart, que foi incrível não só no profissionalismo, mas como pessoa ao me ajudar numa etapa tão difícil de todo esse projeto.

À minha parceira de projeto, Júlia Passarelli, que esteve comigo durante toda trajetória.

Aos meus pais, Edinaldo e Eliana, que são minha base e fonte de inspiração.

Aos meus irmãos, Rodrigo e Caroline, que estão sempre ao meu lado me apoiando e ajudando em tudo.

Ao meu amor, Luiz Eugênio, meu companheiro que sempre me apoia e torna possíveis os meus sonhos.

À minha família, principalmente minha avó Odília, que é meu pilar e torce por todas as minhas conquistas.

Aos meus amigos, que estão sempre me apoiando e prontos para me escutar.

A Deus, que me guia sempre e foi essencial para todos os meus passos até aqui.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes.”

Isaac Newton

RESUMO

As aortopatias são uma doença clinicamente silenciosa, com história natural de elevada mortalidade. As doenças da aorta torácica hereditárias (DAT-H) têm sido associadas a mutações em múltiplos genes e estima-se que 30% dos pacientes carregem uma mutação patogênica. Este estudo teve como objetivo investigar o perfil clínico e genético de adultos portadores de aortopatias e associar genótipo e fenótipo. Foram estudados 79 pacientes com aortopatias, submetidos à análise de dados clínicos e à testagem genética baseada no sequenciamento de nova geração dirigido (tNGS) e pelo método Sanger. As variantes encontradas foram classificadas pelos critérios da *American College of Medical Genetics* (ACMG). Este estudo definiu uma população fenotípica grave. A dissecação aórtica ocorreu em 49,4% dos pacientes diagnosticados aos 44,59 anos, principalmente a partir dos 40 anos e 72,2% necessitaram de cirurgia. Foram descobertas 7 variantes patogênicas (VP), 4 variantes provavelmente patogênicas (VPP) e 22 variantes de significado incerto. As variantes VP e VPP foram identificadas em 6 genes (ACTA2, FBN1, MYLK, SMAD3, TGFB2, TGFBR2), sendo o FBN1 o mais prevalente (6 variantes). Sete VP/VPP são variantes novas. O rendimento diagnóstico por tNGS foi 10,37% nas DAT isoladas nessa coorte. Já o rendimento diagnóstico dos casos suspeitos de síndrome de Marfan pelo sequenciamento direto do gene da fibrilina-1 (FBN1) foi 37,5%, com 2 VP e 1 VPP. Pacientes com VP/VPP apresentaram média de idade menor ao diagnóstico (39,3 anos) do que sem VP/VPP (44,4 anos) e maior diâmetro médio da aorta (6,56 cm vs. 5,6 cm), diferença sem significado estatístico. Ambos os grupos necessitaram de cirurgia (81,8% vs. 70,6%, respectivamente). Conclui-se que a população estudada apresentou idade diagnóstica precoce e alto percentual de dissecação de aorta. A maioria necessitou de cirúrgica precoce e de emergência/urgência, sendo que a metade nos primeiros meses após o diagnóstico. Síndrome aórtica aguda foi o principal desfecho clínico da população. A associação entre o fenótipo dos pacientes e a análise genética mostrou que o maior rendimento do sequenciamento genético foi encontrado em pacientes mais graves e com idade diagnóstica mais jovem.

Palavras-chave: Aneurisma da aorta torácica; Fibrilina-1; Dissecação aórtica; Testes genéticos; Sequenciamento de nova geração.

ABSTRACT

Aortopathies are a clinically silent disease, with a natural history of high mortality. Inherited thoracic aortic diseases (HATD) have been associated with mutations in multiple genes and it is estimated that 30% of patients carry a pathogenic mutation. This study aimed to investigate the clinical and genetic profile of adults with aortopathies and to associate genotype and phenotype. A total of 79 patients with aortopathies were studied and subject to clinical data analysis and genetic testing based on directed next-generation sequencing (tNGS) and the Sanger method. The variants found were classified according to the American College of Medical Genetics (ACMG) criteria. This study defined a severe phenotypic population. Aortic dissection occurred in 49.4% of patients diagnosed at 44.59 years of age, mainly after 40 years of age, and 72.2% required surgery. 7 pathogenic variants (VP), 4 probably pathogenic variants (PPV) and 22 variants of uncertain significance were discovered. The VP and VPP variants were identified in 6 genes (ACTA2, FBN1, MYLK, SMAD3, TGFB2, TGFBR2), with FBN1 being the most prevalent (6 variants). Seven VP/VPP are new variants. The diagnostic yield by tNGS was 10.37% in the ATDs isolated in this cohort. The diagnostic yield of suspected cases of Marfan syndrome by direct sequencing of the fibrillin-1 gene (FBN1) was 37.5%, with 2 PV and 1 PPV. Patients with PV/PPV had a lower mean age at diagnosis (39.3 years) than those without PV/PPV (44.4 years) and a greater mean aortic diameter (6.56 cm vs. 5.6 cm), a difference without statistical significance. Both groups required surgery (81.8% vs. 70.6%, respectively). It is concluded that the population studied had an early diagnostic age and a high percentage of aortic dissection. Most required early and emergency/urgent surgery, half of them in the first months after diagnosis. Acute aortic syndrome was the main clinical outcome of the population. The association between patient phenotype and genetic analysis showed that the highest yield of genetic sequencing was found in more severe patients and with younger diagnostic age.

Keywords: Aortic aneurysm, thoracic; Fibrillin-1; Aneurysm, dissecting; Genetic testing; High-throughput nucleotide sequencing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Segmentos da aorta ascendente e descendente.....	16
Figura 2 – Corte transversal da aorta mostrando suas camadas concêntricas	17
Figura 3 – Classificação de DeBakey e Stanford para SAA.....	20
Figura 4 – Recomendação para intervenção cirúrgica individualizada por mutação genética específica	31
Figura 5 – Estrutura esquemática da fibra elástica	32
Figura 6 – Representação esquemática das células de músculo liso e lamelas elásticas	33
Figura 7 – Fluxograma da seleção dos pacientes	38
Figura 8 – Fluxograma da análise genética por tNGS.....	44
Figura 9 – Características clínicas da população estudada.....	47
Figura 10 – Diagnóstico clínico principal das aortopatias da população estudada	48
Figura 11 – Apresentação clínica ao diagnóstico da população estudada.....	48
Figura 12 – Sintomas apresentados pelos pacientes ao diagnóstico.....	48
Figura 13 – Porção aórtica mais acometida ao diagnóstico.....	49
Figura 14 – População estudada de acordo com a classificação de DeBakey	49
Figura 15 – Curva de Kaplan-Meier para o tempo livre de cirurgia.....	53
Figura 16 – Classificação de variantes de acordo com a diretriz ACMG/AMP	54
Figura 17 – Rendimento do tNGS no diagnóstico molecular de aortopatias isoladas	55
Figura 18 – Rendimento do sequenciamento direto do gene FBN1 no diagnóstico molecular da SMF	55
Figura 19 – Estrutura do gene FBN1 representando os respectivos domínios da proteína fibrilina-1	59
Figura 20 – Curva de Kaplan-Meier livre de cirurgia associado ao perfil genético dos pacientes estudados	66
Quadro 1 – Doenças da aorta torácica síndrômica e não síndrômica.....	22
Quadro 2 – Genes relacionados às doenças da aorta torácica hereditárias e sua classificação por categoria	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Dados demográficos e clínicos da população estudada.....	46
Tabela 2	– Indicação cirúrgica dos pacientes estudados e abordagem utilizada	50
Tabela 3	– Diagnósticos principais da população estudada por faixa etária.....	50
Tabela 4	– Diagnósticos principais da população estudada por sexo	51
Tabela 5	– Diagnóstico de SAA e categorização dos pacientes pela classificação de DeBakey	51
Tabela 6	– Diagnóstico de SAA e indicação cirúrgica dos pacientes estudados.....	51
Tabela 7	– Diagnóstico de dissecção de aorta e categorização dos pacientes pela classificação de DeBakey	52
Tabela 8	– Diagnóstico de dissecção de aorta e porção aórtica acometida nos pacientes estudados	52
Tabela 9	– Diagnóstico de dissecção de aorta e indicação cirúrgica nos pacientes estudados	52
Tabela 10	– Variantes patogênicas e provavelmente patogênicas	56
Tabela 11	– Variantes de significado incerto.....	57
Tabela 12	– Apresentação clínica inicial dos pacientes com variantes patogênicas e não patogênicas	62
Tabela 13	– Características clínicas dos pacientes associadas ao perfil genético	63
Tabela 14	– Indicação cirúrgica e o perfil genético dos pacientes estudados	63
Tabela 15	– Urgência cirúrgica e o perfil genético dos pacientes estudados.....	64
Tabela 16	– Abordagem cirúrgica e o perfil genético dos pacientes estudados.....	64
Tabela 17	– Diagnósticos principais e o perfil genético dos pacientes estudados.....	64
Tabela 18	– Porção da aorta mais acometida e o perfil genético dos pacientes estudados	65
Tabela 19	– Classificação de DeBakey e o perfil genético dos pacientes estudados.....	65
Tabela 20	– Apresentação clínica e o perfil genético dos pacientes estudados	65
Tabela 21	– Média de dias estimados livre de cirurgia e o perfil genético dos pacientes estudados	66

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAA	Aneurisma da aorta abdominal
AAT	Aneurisma da aorta torácica
AAT-NS	Aneurisma da aorta torácica não sindrômico
ACMG	Colégio Americano de Genômica e Genética Médica <i>American College of Medical Genetics</i>
ACTA2	α -actina 2 de músculo liso
AMP	Associação para Patologia Molecular
AVC	Acidente vascular cerebral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CML	Células de músculo liso
COL3A1	α -1 procolágeno, tipo III
ClinGen	<i>Clinical Genome Resource</i>
DA	Dissecção aórtica
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DAT	Doenças da aorta torácica
DAT-H	Doenças da aorta torácica hereditárias
DAT-NS	Doenças da aorta torácica hereditárias não sindrômicas
EFEMP2	Proteína 2 da matriz extracelular semelhante à fibulina
FA	Fibrilação atrial
FBN1	Fibrilina-1
FE	Fração de ejeção
IAo	Insuficiência aórtica
IMC	Índice de massa corporal
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IRAD	<i>Registry of Acute Aortic Dissection</i>

LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
LOX	Lisil oxidase
MAF	Frequência do alelo menor
MATII α	Metionina adenosiltransferase II
MEC	Matrix extracelular
MYH11	Miosina do músculo liso de cadeia pesada 11
MYLK	Quinase de cadeia leve de miosina
NGS	Sequenciamento de nova geração
PCR	Cadeia de polimerase
PRKG1	Proteína quinase dependente de cGMP tipo I
SAA	Síndrome aórtica aguda
SAM	S-adenosilmetionina
SED	Síndrome de Ehlers-Danlos
SLD	Síndrome de Loeys-Dietz
SMF	Síndrome de Marfan
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SUS	Sistema Único de Saúde
TGF β	Fator de crescimento transformador beta
TGF β R1	Fator de crescimento transformador beta receptor 1
TGF β R2	Fator de crescimento transformador beta receptor 2
tNGS	Sequenciamento de nova geração dirigido
VAB	Valva aórtica bicúspide
VP	Variante patogênicas
VPB	Variante provavelmente benignas
VPP	Variante provavelmente patogênicas
VSI	Variante de significado incerto

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1. Aortopatias: definição e epidemiologia	16
2.2. Epidemiologia	18
2.3. Síndromes aórticas agudas: definição e classificação	19
2.4. Doenças da aorta torácica de etiologia genética	21
2.4.1. Síndrome de Marfan	22
2.4.2. Síndrome de Loeys-Dietz	24
2.4.3. Síndrome de Ehlers-Danlos	24
2.4.4. Valva aórtica bicúspide	25
2.4.5. Doença da aorta torácica hereditária não sindrômica	27
2.5. Mecanismo histopatológico e molecular das aortopatias genéticas	31
3. JUSTIFICATIVA	36
4. OBJETIVOS	37
4.1. Objetivo primário	37
4.2. Objetivos secundários	37
5. MÉTODOS	38
5.1. Caracterização do estudo	38
5.2. População estudada	38
5.3. Procedimentos de investigação	40
5.3.1. Dados clínicos	40
5.3.1.1. <u>Seguimento</u>	43
5.3.2. Dados genéticos	43
5.3.2.1. <u>Extração de DNA</u>	43
5.3.2.2. <u>Sequenciamento de nova geração (NGS)</u>	43
5.3.2.3. <u>Sequenciamento direto</u>	43
5.3.2.4. <u>Análise de dados e classificação de variantes</u>	44
5.4. Análise estatística	45
6. RESULTADOS	46
6.1. Resultados da análise clínica	46
6.2. Resultados da análise genética	53
7. DISCUSSÃO	67
7.1. Limitações do estudo	70
8. CONCLUSÕES	71

REFERÊNCIAS.....	72
GLOSSÁRIO	83
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	84
APÊNDICE B – ESQUEMA DE CATEGORIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES PARA REGISTRO NA BASE DE DADOS RedCap	88
APÊNDICE C – DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E FAMILIARES DA POPULAÇÃO DO ESTUDO E ESTRATÉGIA DE SEQUENCIAMENTO UTILIZADA	89
ANEXO – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	91

1. INTRODUÇÃO

As aortopatias são doenças que acometem a artéria aorta e podem ocorrer como característica isolada ou como parte de uma condição síndrome. Seu desenvolvimento está relacionado a uma interação complexa de fatores genéticos e hemodinâmicos. É uma doença clinicamente silenciosa, com história natural de letalidade, podendo evoluir para dissecação ou ruptura da aorta, quando metade dos pacientes morre antes de chegar ao serviço de emergência.^{1,2}

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade da era moderna, tendo como parcela significativa desses óbitos as doenças da aorta torácica (DAT), com predomínio das dissecações e dos aneurismas.³ No Brasil, a mortalidade média anual por DAT observada foi 12 820 óbitos, com o total de 128 204 óbitos nos últimos 10 anos, e uma taxa de mortalidade de 5,89.⁴

As DAT podem estar associadas a uma alteração genética herdada, ou mais comumente, serem degenerativas e estarem relacionadas com a idade e/ou fatores de risco, como: hipertensão, tabagismo, dislipidemia e sexo.⁵ As DAT hereditárias (DAT-H) podem ser: síndromicas e não síndromicas. Dentre as DAT síndromicas podem-se citar: síndrome de Marfan (SMF), síndrome de Loeyz-Dietz, síndrome de Ehlers-Danlos, entre outras.⁶ No entanto, essas síndromes contribuem apenas com aproximadamente 5% de todos as DAT, enquanto as DAT não síndromicas (DAT-NS) são responsáveis por 95% dos casos, podendo ser: esporádicas e familiares.⁷

As DAT-H têm sido associadas a mutações em múltiplos genes. Pelo menos 37 genes causadores da DAT-NS já foram identificados, e estima-se que 30% dos pacientes com DAT-NS carregem mutação patogênica em um desses genes.⁸ O diagnóstico e o conhecimento dessas desordens genéticas não síndromicas levantam questões como risco de eventos adversos (síndromes aórticas agudas), expectativa de vida e momento ideal para indicação cirúrgica. A caracterização clínica e genética poderá ser utilizada para identificar risco familiar, associar a características síndromicas, avaliar as apresentações da DAT, prever risco de dissecação por diâmetro, além do risco de doenças cardiovasculares adicionais.⁸ Assim, identificar o perfil genético que desencadeia DAT pode fornecer informações poderosas para prevenir dissecações aórticas e outras complicações da doença vascular e assim prever o melhor manejo clínico e cirúrgico do paciente.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Aortopatias: definição e epidemiologia

As aortopatias são doenças da artéria aorta e podem ocorrer de forma isolada ou como parte de uma condição sindrômica. Aorta é a principal artéria do corpo, dividida em aorta torácica e aorta abdominal pelo diafragma. A aorta torácica pode ser subdividida em três regiões: aorta ascendente, arco aórtico e aorta torácica descendente (Figura 1). Quando ocorre uma doença da aorta, esta pode acometer isoladamente uma região ou toda a sua extensão.²

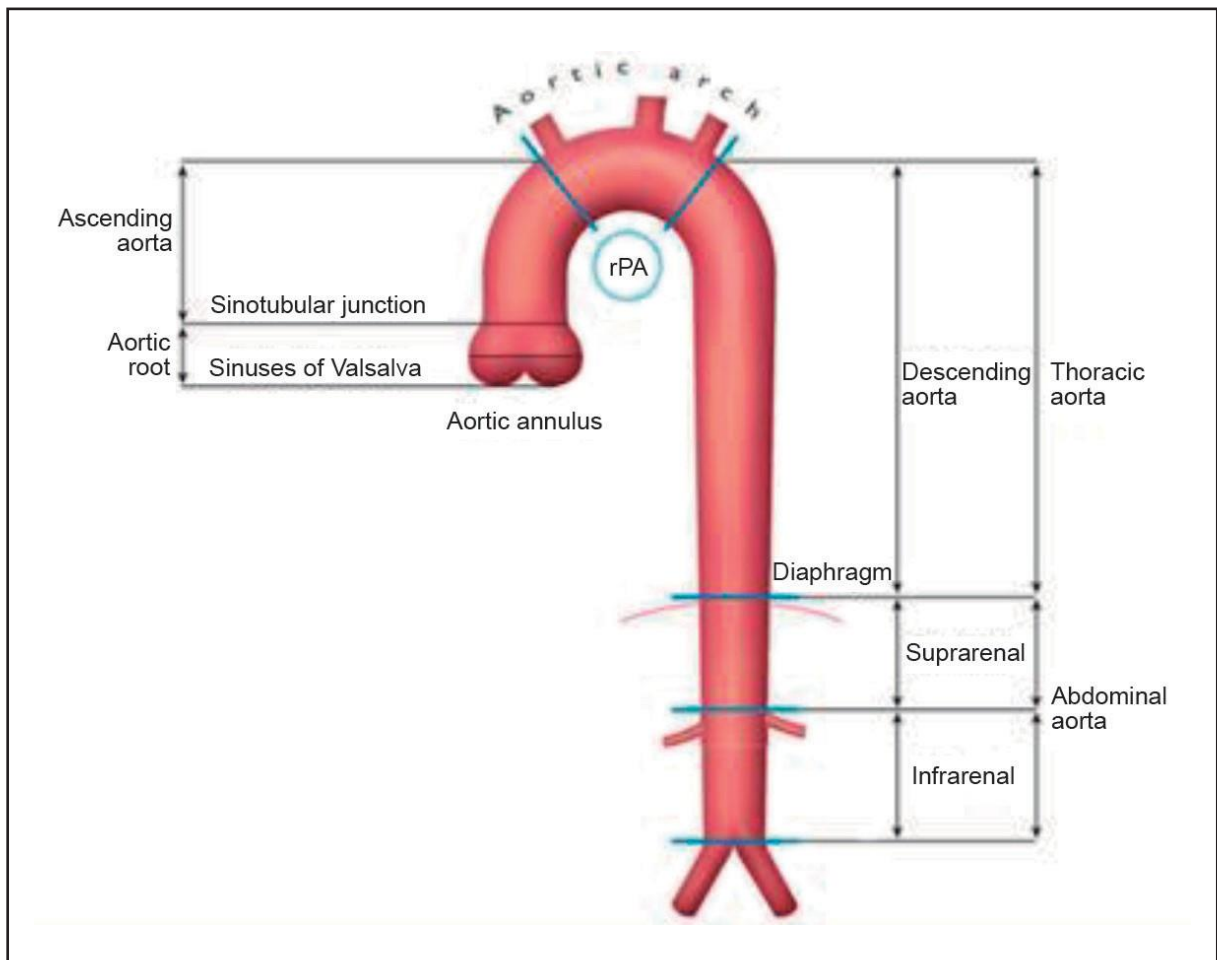


Figura 1: Segmentos da aorta ascendente e descendente

Legenda: rPA – artéria pulmonar direita

Fonte: Adaptado de Erbel et al., 2014.⁹

Dentre as principais aortopatias podem-se citar: aneurisma da aorta, dissecção aórtica, ruptura aórtica, afecções ateroscleróticas e inflamatórias da aorta, síndromes genéticas e anormalidades congênitas (incluindo a coarctação da aorta).⁹

O aneurisma se desenvolve pela dilatação da parede da aorta, considerado uma doença clinicamente silenciosa, com história natural de letalidade quando evolui para dissecação ou ruptura da aorta.^{1,2} O aneurisma de aorta torácica afeta 1% da população geral e envolve uma interação complexa entre fatores genéticos e hemodinâmicos.¹⁰ Seu crescimento é, em média, 0,14 cm por ano e, apesar da dilatação progressiva, normalmente permanecem assintomáticos até evoluírem para dissecação ou ruptura.¹¹

A dissecação aórtica é definida como ruptura da camada média provocada por sangramento intramural, resultando na separação das camadas da parede aórtica e posterior formação de um lúmen verdadeiro e um lúmen falso com ou sem comunicação entre eles. Na maioria dos casos, uma laceração íntima é a condição inicial, resultando na passagem do sangue em um plano de dissecação dentro da camada média. As camadas da aorta podem ser visualizadas na Figura 2.^{9,12} Já a ruptura aórtica resulta da falha de espessura da parede total aórtica e pode ser precedida por uma úlcera aórtica penetrante, um hematoma intramural ou uma dissecação, indicando assim uma sequência de falha da camada adventícia em conter o sangue após o insulto patológico inicial.² Ambas as condições são causas de morte súbita, e que levam 50% dos pacientes com aortopatia à morte prematura.¹³

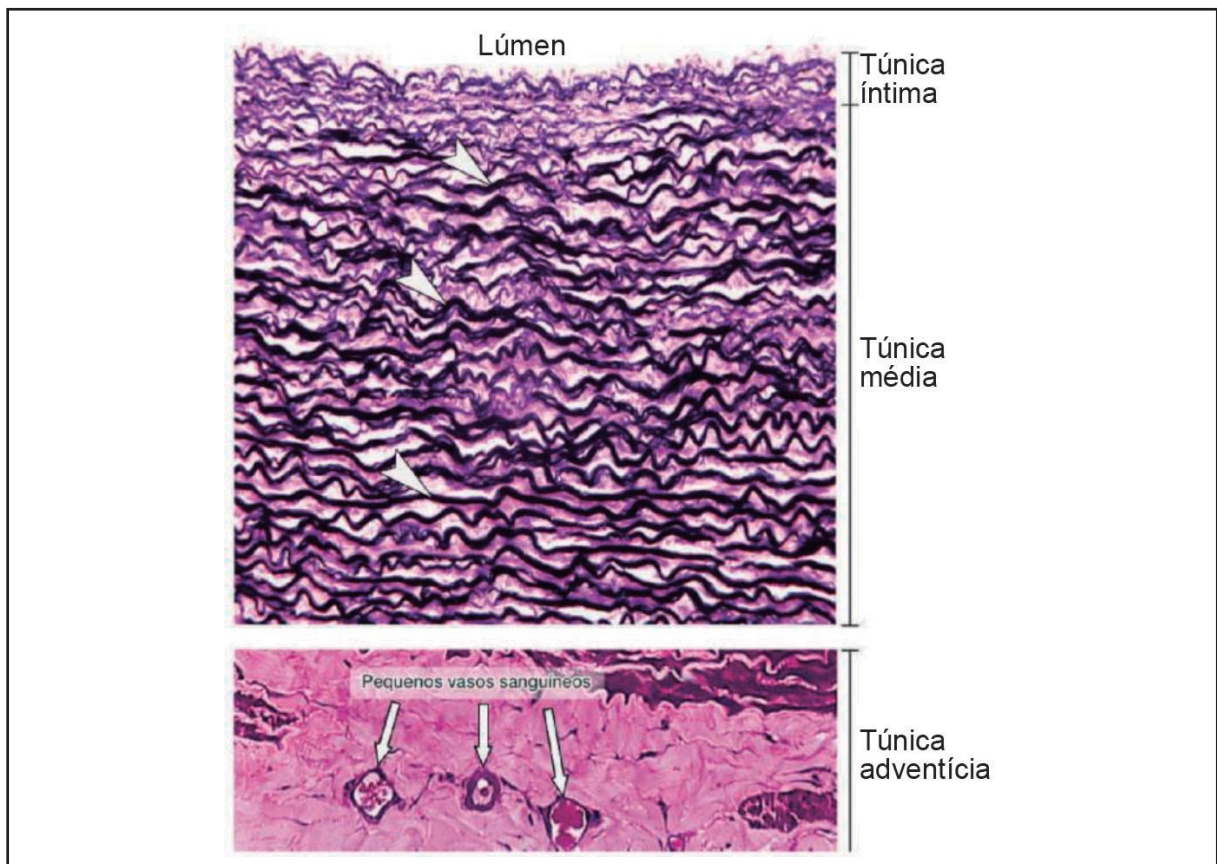


Figura 2: Corte transversal da aorta mostrando suas camadas concêntricas

Nota: A túnica média bem desenvolvida é abundante em lâminas elásticas.

Fonte: Adaptado de Junqueira e Carneiro, 2013.¹²

A coarctação de aorta é responsável por aproximadamente 5% dos diagnósticos de cardiopatia congênita.⁹ Essa se dá pela hiperplasia focal da camada média aórtica, resultando em estreitamento próximo à localização do canal arterial fetal. A coarctação está associada à válvula aórtica bicúspide, síndrome de Turner e defeito do septo ventricular.² A prevalência das formas isoladas é de 3:10 000 nascidos vivos.⁹ Lesões mais graves frequentemente estão presentes na infância; no entanto, o desenvolvimento de vasos colaterais pode tornar essa obstrução parcial assintomática até que seja detectada acidentalmente na idade adulta.² Em casos raros, a coarctação pode ocorrer mais distalmente na aorta torácica descendente.²

2.2. Epidemiologia

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade da era moderna, na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento.^{3,14} As doenças da aorta torácica representam uma parcela significativa desses óbitos, nos quais predominam as dissecções e os aneurismas; acredita-se que, em conjunto com os aneurismas da aorta abdominal, as DAT sejam a décima-terceira causa mais frequente de óbito nos países do ocidente, responsáveis nos Estados Unidos por 15 000-30 000 óbitos por ano.¹⁵ Outros afirmam que esses números podem estar entre 43 000-47 000 óbitos por ano.¹⁶

Estima-se que a incidência de aneurisma de aorta torácica (AAT) seja de 6:100 000 pacientes/ano, e a do aneurisma de aorta abdominal (AAA), de 25:100 000 pacientes/ano.^{17,18} Cerca de 10% dos pacientes com AAA têm aneurismas em outro segmento da aorta, e em 25% dos portadores de AAT há um AAA concomitante.^{17,19}

Os aneurismas apresentam manifestações clínicas variáveis. Frequentemente são assintomáticos e podem ser detectados incidentalmente ou por programas de rastreamento. Góes Junior et al.,²⁰ em estudo brasileiro, evidenciaram que o diagnóstico incidental de aneurismas foi mais comum na aorta torácica (segmento ascendente) e na aorta abdominal: 1,1% e 0,6%, respectivamente.

Dados registrados no Datasus mostram que, nos últimos 10 anos (2010-2019), a mortalidade média anual por DAT foi 12 820 óbitos, com um total de 128 204 óbitos: 70 501 (54,99%) homens e 57 694 (45,01%) mulheres, com uma taxa de mortalidade de 5,89:1 000 habitantes.⁴ Quando por região, nesses mesmos 10 anos, os dados mostram maior prevalência do número de óbitos na região sudeste – 72 992 casos, o que representam 56,0% do total de óbitos por DAT. Segue-se a região nordeste com 23 434 (18,27%) óbitos, por último a região norte com 3 426 (2,67%) óbitos.⁴

Em relação às internações por DAT, o Datasus informa que de 2010-2020, o número médio de internações foi 32 832 casos/ano: 62,2% homens e 37,8% mulheres, o que significou um gasto médio anual de 110 milhões ao Sistema Único de Saúde (SUS). Novamente a maior prevalência estava na região sudeste, representando 40,9% das internações no Brasil.⁴

No Brasil, poucos estudos avaliaram o impacto da mortalidade por DAT. Dias et al.²¹ fizeram essa análise no estado de São Paulo, no período de 1998-2007, tendo observado que ocorreram: 9 465 óbitos por DAT: 5 500 (58,1%) homens e 3 965 (41,9%) mulheres; 6 721 (71,0%) dissecações e 2 744 aneurismas (86,3%) diagnosticados por autópsia. Os autores mostraram também que houve 6 109 internações, 67,9% homens, sendo que 21,2% evoluíram a óbito (69,0% homens). As proporções de dissecação e aneurisma entre homens e mulheres foram semelhantes, 54% e 46%, respectivamente. A mortalidade foi distinta entre homens e mulheres, mostrando que os homens com DAT morrem mais do que as mulheres (OR=1,5).²¹ A distribuição etária para óbitos e internações foi semelhante, com predomínio da sexta década.²¹ Ocorreram 3 572 cirurgias (58,0% das internações) com mortalidade de 20,3%. Já os pacientes mantidos em tratamento medicamentoso apresentaram mortalidade de 22,6%, com $p=0,047$.²¹

Ainda nesse estudo, foi avaliado o número de internações por DAT na totalidade do SUS e em São Paulo. Ambos representavam em torno de 20,0% das internações, porém comparando a mortalidade desses pacientes em relação ao total das internações do SUS, observa-se a malignidade da doença e o progressivo aumento da sua prevalência, resultando em uma letalidade no estado de São Paulo de 75,4% no período observado.²¹

2.3. Síndromes aórticas agudas: definição e classificação

As síndromes aórticas agudas (SAA) são emergências cardiovasculares complexas e potencialmente fatais. SAA incluem hematoma intramural, úlcera aórtica penetrante, dissecação aórtica (DA), sendo essa última a mais prevalente, correspondendo a 80-90% dos casos.⁹ A incidência de SAA é de 3,5 a 6,0 por 100 000 pacientes/ano, e a taxa de mortalidade intra-hospitalar contemporânea é em torno de 21%, derivadas do Registro Internacional de Dissecação Aórtica Aguda (*Registry of Acute Aortic Dissection - IRAD*).²²

As classificações mais comuns das SAA são as de DeBakey e Stanford (Figura 3). DeBakey categoriza em tipo I (envolvendo aorta ascendente, arco e aorta torácica descendente); tipo II (limitado à aorta ascendente); e tipo III (envolvendo da

aorta descendente distal à origem da artéria subclávia esquerda). Já a classificação de Stanford categoriza em tipo A (envolvendo aorta ascendente) e tipo B (não envolvendo aorta ascendente).^{9,23}

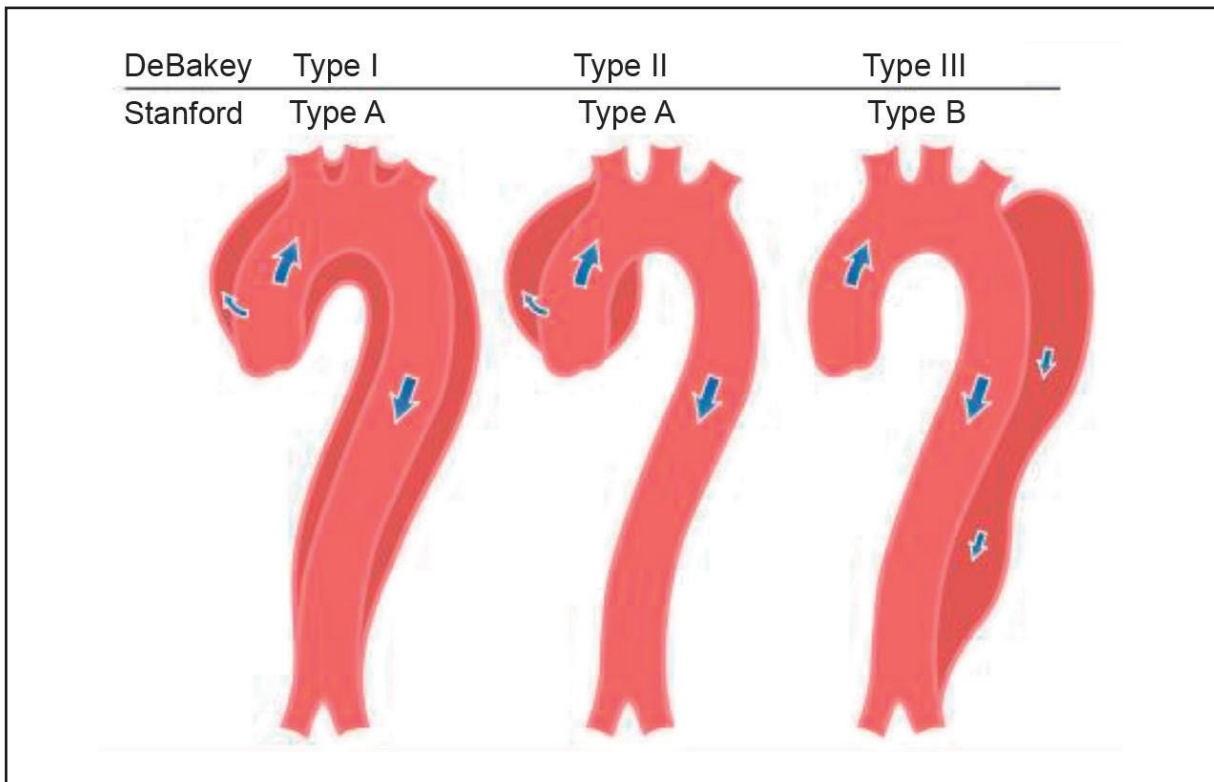


Figura 3: Classificação de DeBakey e Stanford para SAA

Legenda: SAA – síndromes aórticas agudas

Nota: Tipo A – Tipo I: acomete toda a aorta; Tipo II: acomete apenas a aorta ascendente; Tipo B – Tipo III: não acomete a aorta ascendente.

Fonte: Adaptado de Erbel et al., 2014.⁹

O Registro IRAD indica que a dissecção aórtica tipo A foi mais frequente do que a do tipo B (67% vs. 33%), apresentou pior prognóstico e maior mortalidade, chegando essa mortalidade a 50% nas primeiras 48 horas se o paciente não tiver sido operado.^{22,24} A taxa de mortalidade intra-hospitalar para pacientes agudos do tipo A, segundo ainda o registro IRAD, que receberam cirurgia foi 26,6% e 55,9% para aqueles submetidos apenas à terapia médica, numa mortalidade geral de 32,5%.²⁵ A sobrevivência no seguimento a curto e longo prazo de casos agudos de pacientes do tipo A foi variável, com taxas de sobrevivência entre 52-94% em um ano e 45-88% em cinco anos.²⁶

SAA são condições relativamente raras, com sintomas e sinais inespecíficos, como dor no tronco (mais comumente torácica e lombar), síncope, déficit neurológico e isquemia nos membros.⁹ O atraso no diagnóstico aumenta a mortalidade em 1-2% por

hora em pacientes não tratados.²⁷ O manejo terapêutico inclui terapia medicamentosa para todos os pacientes, incluindo um opioide e fármacos que controlam o duplo-produto (um betabloqueador e um vasodilatador), visando a uma frequência cardíaca de 60 bpm e pressão sistólica de 100-120 mmHg.⁹

Pacientes com SAA envolvendo a aorta ascendente são provavelmente candidatos à cirurgia de urgência, e SAA tipo B com complicações (dilatação aórtica grave, ruptura iminente ou franca, má perfusão de órgãos, dor refratária, hipertensão grave) necessitam de avaliação para tratamento endovascular de urgência.⁹ Para SAA tipo B não complicado, a terapia medicamentosa é a mais indicada.⁹

2.4. Doenças da aorta torácica de etiologia genética

As DAT são causadas por dilatação da aorta torácica ascendente, e podem estar associadas a uma alteração genética herdada (hereditárias), ou mais comumente, serem degenerativas e estarem relacionadas com a idade e/ou fatores de risco como hipertensão, tabagismo e sexo.⁵ DAT hereditárias podem ser: síndromicas e não síndromicas. A DAT síndrômica envolve outros sistemas orgânicos além da aorta, enquanto a DAT não síndrômica (DAT-NS) está limitada à aorta.

Dentre as DAT síndromicas podem-se citar: síndrome de Marfan (SMF), síndrome de Loeyz-Dietz, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome da tortuosidade arterial, entre outras.⁶ No entanto, essas síndromes contribuem apenas com aproximadamente 5% de todos as DAT, enquanto as DAT-NS são responsáveis por 95% dos casos, podendo ser: esporádicas e familiares.⁷ Interessante notar que as DAT-NS familiares compreendem 21% de todos os casos de DAT (77% têm uma herança autossômica dominante padrão, com expressividade e penetrância variáveis) e geralmente ocorrem em idades mais jovens do que as DAT esporádicas (56,8 anos vs. 64,3 anos).²⁸

As DAT estão associadas com ampla variedade de condições subjacentes incluindo hipertensão, valva aórtica bicúspide (VAB) e as síndromes genéticas já citadas (Quadro 1).²⁹ Mais recentemente, a doença da aorta torácica hereditária (DAT-H) com poucas características clínicas evidentes descritas, como aneurisma da aorta torácica não síndrômica (AAT-NS), tem sido associada a mutações em múltiplos genes. Pelo menos 37 genes causadores da DAT-NS foram identificados e estima-se que 30% dos pacientes com DAT-NS carregem uma mutação patogênica em um desses genes.¹ O diagnóstico dessas desordens genéticas não síndromicas abre oportunidades de avaliação como risco de eventos adversos (SAA), expectativa de vida e o momento ideal para indicação cirúrgica.

Quadro 1: Doenças da aorta torácica síndrômica e não síndrômica

	Síndrome de Marfan	Síndrome de Loays-Dietz	Valva aórtica bicúspide	DAT não síndrômica
Tipo	Síndrome genética ⁹	Síndrome genética ²⁹	Cardiopatía congênita ⁵⁰	Não síndrômica ⁸
Mutação	Gene Fibrilina-1 ⁹	TGF β I TGF β R1e TGF β R2 ²⁹	Gene NOTCH-1 autossômica dominante ⁵⁰	Pelo menos 37 genes ⁸
Característica clínica	Aneurisma e <i>Ectopia Lentis</i> - Critérios Guentii ³⁰	Craniossinostose, Hipertelorismo, Fenda palatina e Úvula bífida ²⁹	Assintomático ⁵⁰	Assintomático ⁸
Prevalência de risco e complicações	53% de aneurisma em pacientes <30 anos ⁹	Ruptura e dissecção em idade jovem <45 mm ²⁹	40% têm aneurisma ⁶⁴ 86x risco de aneurisma 8x risco de dissecção	20-25% história familiar 2x risco de dissecção ⁶⁹
Indicação cirúrgica	≥50 mm ⁹	≥42 mm ⁹	≥50 mm ⁹	≥55 mm ⁹
Principal causa de morte	Dissecção de aorta ⁹	Dissecção de aorta 70% ²⁹	Dissecção e ruptura da aorta ⁵⁰	Dissecção e morte súbita ⁶⁹
Expectativa de vida	70 anos ⁹	37 anos ²⁹	VAB com acropatia 50-70 anos - cirurgia	Variável

Legenda: VAB – válvula aórtica bicúspide; DAT – doença da aorta torácica

2.4.1. Síndrome de Marfan

Protótipo da doença aórtica síndrômica, a SMF é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene da Fibrilina-1 (FBN1). As fibrilinas são componentes fibrilares da matriz extracelular, essenciais para o funcionamento correto do tecido conectivo elástico e não elástico, incluindo vasos sanguíneos, ossos e olhos.³⁰ O diagnóstico da SMF se baseia em critérios clínicos definidos (critérios de Ghent), delineados por opinião de especialistas internacionais para facilitar o reconhecimento dessa síndrome genética e melhorar a gestão e o aconselhamento dos pacientes.³⁰

Os critérios de Ghent compreendem um conjunto de manifestações maiores e menores em diferentes sistemas corporais, como: esquelético, ocular, cardiovascular, pulmonar, dura-máter, pele e tegumento. Estes provaram funcionar bem, pois com o aprimoramento das técnicas moleculares, a confirmação do diagnóstico é possível em

mais de 95% dos casos. Em 2010, os critérios revisados de Ghent (Ghent-II) incluíram as manifestações cardiovasculares e oculares, como: o aneurisma da raiz da aorta e a *ectopia lentis* como as principais características clínicas relacionadas à síndrome.³⁰ Quando o histórico familiar é desconhecido, a presença dessas manifestações é suficiente para o diagnóstico evidente da SMF. Em contrapartida, na ausência delas é necessária a presença de uma mutação de FBN1 “verdadeira” ou uma combinação de manifestações sistêmicas. Para tal, um novo sistema de pontuação foi projetado. Ressalta-se que, na nosologia revisada, o teste FBN1, embora opcional, possui maior preponderância na avaliação diagnóstica, na qual são dadas considerações especiais para o diagnóstico de SMF em crianças e adultos com diagnóstico alternativo.³⁰ Vale ressaltar que além da variabilidade interfamiliar e intrafamiliar conhecida na SMF, há uma extensa variabilidade clínica em indivíduos portadores de mutações no gene FBN1 que não dão origem à síndrome.^{31,32}

Estudos mostram que polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em FBN1 podem aumentar a suscetibilidade a dissecções aórticas e à formação de aneurismas aórticos.³³ O critério diagnóstico chave na nova nosologia é o aneurisma ou dissecção da raiz da aorta. A prevalência de dilatação da aorta ascendente é de 53% em indivíduos com menos de 30 anos. Esta aumenta consideravelmente com a idade para 75% e 96%, respectivamente, em indivíduos com até 60 anos e com mutação do gene FBN1.³⁴ A dilatação da raiz da aorta, que se segue com a dissecção aórtica aguda, é a principal causa de morte nesses pacientes, sendo esse o principal determinante no fator prognóstico.³⁵ Em 1970, a expectativa de vida desses pacientes era em torno da terceira década de vida, porém nos últimos anos, muito se avançou em relação ao tratamento medicamentoso e cirúrgico precoce, bem como mais conhecimento dessa síndrome, o que resultou na melhora importante da expectativa de vida, estimada agora em torno dos 70 anos.³⁶

Na síndrome de Marfan, o principal determinante da dissecção aórtica do tipo A é o diâmetro da raiz da aorta, com risco aumentado de ruptura ≥ 50 mm. Dessa forma, segundo a diretriz europeia, a cirurgia é indicada nos pacientes que têm doença da raiz da aorta com diâmetro máximo do seio de valsava ≥ 50 mm, considerando uma redução do ponto de corte para 45 mm, se esses pacientes tiverem fator de risco associado.³⁷

A redução do risco de dissecção aórtica nessa população é baseada no reconhecimento precoce da doença por meio de triagem familiar, reforçada pela triagem genética quando uma variante patogênica da FBN1 é encontrada no paciente, permitindo assim a confirmação do diagnóstico e a orientação do manejo associado ao controle dos fatores ambientais.³⁸ Em relação ao tratamento medicamentoso, nenhum ensaio clínico mostrou que medicamentos tenham reduzido a mortalidade ou taxa

de dissecção, porém os betabloqueadores continuam a ser a base para o tratamento em pacientes com Marfan/DAT-H, pois esses são capazes de reduzir o estresse de cisalhamento da parede dos vasos e da taxa de crescimento aórtico.

2.4.2. Síndrome de Loeys-Dietz

Outras formas de DAT hereditária sindrômica incluem a síndrome de Loeys-Dietz (SLD) definida como uma síndrome autossômica dominante causada por mutações heterozigotas nos genes do Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF β), Fator de Crescimento Transformador Beta Receptor 1 (TGF β R1) e Fator de Crescimento Transformador Beta Receptor 2 (TGF β R2).^{33,39}

Essas mutações estão associadas ao aumento da sinalização de TGF- β na camada média arterial, o que leva ao aumento da síntese de colágeno, com perda do conteúdo de elastina e desordem das fibras de elastina, resultando em aneurisma e dissecção da aorta ascendente de forma precoce e agressiva.⁴⁰ Além da doença da aorta torácica, essa síndrome é caracterizada por tortuosidades arteriais, craniossinostose, hipertelorismo, fenda palatina, úvula bífida, doença cardíaca congênita, pele translúcida e fina e características esqueléticas da SMF. Aneurismas e dissecções de outras artérias, incluindo as artérias cerebrovasculares e artérias ramificadas da aorta também ocorrem na SLD.⁴⁰

Pacientes com SLD sofrem ruptura ou dissecção da aorta em idades jovens, e as dissecções ocorrem com diâmetros aórticos inferiores a 45 mm, em geral, menores do que em pacientes diagnosticados com SMF.⁴¹ Em alguns casos, o aneurisma de aorta já pode ser detectado intraútero, seguido de dissecção na infância, quando a insuficiência aórtica significativa normalmente está ausente. Além disso, dissecções podem ocorrer em diâmetros menores do que aqueles geralmente aceitos em risco em SMF.⁴²

A média de sobrevida nesses pacientes é de 37 anos. A média de idade de morte é 26 anos, e geralmente coincide com a média de idade da primeira dissecção aórtica. A dissecção de aorta torácica é a causa de morte mais comum, com uma taxa aproximada de 70% dos pacientes.⁴¹ O tratamento cirúrgico precoce é a melhor opção; devido a agressividade da arteriopatia, a recomendação é a intervenção cirúrgica com diâmetro da aorta ascendente ≥ 42 mm. Mesmo assim, 1/3 dos pacientes vai necessitar de múltiplas cirurgias cardíacas, pelo acometimento sistêmico arterial causado por essa síndrome.^{9,42}

2.4.3. Síndrome de Ehlers-Danlos

A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um grupo de doenças do tecido conjuntivo que é clínica e geneticamente heterogênea. Todos os subtipos são caracterizados

por anormalidades da pele, ligamentos e articulações, vasos sanguíneos e órgãos internos. Mais especificamente, hipermobilidade articular, hiperextensibilidade da pele e fragilidade do tecido são as características de apresentação mais típicas. Até 1/4 dos pacientes com SED apresenta doença aneurismática da aorta.⁴³ A prevalência estimada de SED varia de 1:5 000 a 1:25 000.⁴⁴ As formas de SED clássicas e hipermobilidade representam mais de 90% dos casos de SED, enquanto SED vascular representa menos de 5% dos casos.⁴⁵

A SED é causada por mutações em genes que codificam fibrilas de colágeno ou proteínas envolvidas no processamento desses colágenos. Dentre elas, mutações no gene COL3A1 que codifica o procolágeno tipo III, localizado principalmente na pele, paredes dos vasos e órgãos ocos, podem causar o fenótipo, que é herdado como traço autossômico dominante. Isso provoca a extrema fragilidade do tecido conjuntivo levando à ruptura arterial, de órgãos ocos e complicações anastomóticas de intervenções cirúrgicas.⁴⁴ As rupturas arteriais da aorta e seus principais ramos são considerados a marca dessa doença. A ruptura e a dissecação superam o aneurisma como característica central, sendo elas a principal causa de morte.⁴⁶

O curso clínico de pacientes com SED é marcado por complicações vasculares instáveis e propensas à ruptura. A sobrevida média para todos os pacientes com SED é 51 anos, sendo que as mulheres vivem um pouco mais do que os homens.⁴⁷ A média de idade da primeira complicação é 29 anos e 80% dos pacientes com SED apresentarão uma complicação (vascular ou gastrointestinal) antes dos 40 anos.⁴⁸ O prognóstico é ainda mais complicado pelo fato de que a dissecação pode ocorrer em pacientes com SED em diâmetros arteriais de médio porte sem desenvolvimento de aneurisma, recomendando-se a cirurgia profilática em diâmetros aórticos entre 45 mm e 50 mm.⁹

2.4.4. Valva aórtica bicúspide

Diferentemente dessas síndromes genéticas, a valva aórtica bicúspide (VAB) é uma cardiopatia congênita, resultante da fusão da cúspide coronariana esquerda com a cúspide coronariana direita valvar em 70% dos pacientes, sendo também o aumento da prevalência de dilatação e dissecação aórtica a sua característica clínica.

A VAB é a mais comum anomalia cardíaca congênita, com prevalência de 0,5-2,0% na população mundial, sendo que 75% dos pacientes são do sexo masculino.⁴⁹ Apresenta, de forma variável, um padrão autossômico dominante de herança com penetração reduzida. Vários investigadores vêm estudando qual mecanismo induzido pela mutação genética provoca o desenvolvimento da VAB. Até o momento o gene NOTCH-1 foi identificado como um gene candidato, pois suas variantes missense

NOTCH-1 aumenta a susceptibilidade ao desenvolvimento de aneurismas, através da desregulação da via de sinalização NOTCH-1 em VAB.⁵⁰

Um estudo recente confirmou que o ROBO4 está envolvido na formação de aneurisma em VAB.⁵¹ Além disso, GatA5, TGFBR1 / 2, FBN1, ADAMTSL1, ADAMTS 4 e NOS3 também são genes candidatos associados com VAB doença aórtica.⁵²⁻⁵⁸ Contudo, deve-se notar que nenhum modelo de gene único pode explicar totalmente VAB ou aortopatia VAB, o que significa que a doença aórtica VAB pode envolver a estrutura genética de interações muito complexas entre vários genes; assim, seu mecanismo de desenvolvimento ainda permanece desconhecido.

Em suas descrições, a VAB é caracterizada com aspectos isolados ou associados a outras manifestações clínicas em condições sindrômicas, como a coarctação de aorta, síndrome de Turner, síndrome de Loays-Dietz, entre outras.⁵⁹ Apesar disso, a predisposição familiar VAB/ DAT é bem estabelecida; dessa forma, a triagem genética de parentes de primeiro grau é recomendada de rotina na prática clínica.⁶⁰

No início da doença, a maioria das crianças é assintomática e não há o diagnóstico de VAB, o que resulta em complicações que se apresentam na idade adulta.⁶¹ Dessa forma, o diagnóstico em estágio precoce e a intervenção efetiva e profilática são essenciais para prevenir várias complicações. Essas complicações são causadas por anormalidades hemodinâmicas devido às más formações valvares, que induzem à aortopatia associada a VAB, incluindo dilatação da aorta progressiva, aneurisma, dissecção e ruptura, cisto cardíaco e até morte súbita.⁶¹ O segmento mais comumente envolvido é a aorta ascendente tubular (60-70% dos segmentos envolvidos), embora todos os segmentos incluindo a raiz aórtica e o arco aórtico possam estar envolvidos. Há evidências de que o acometimento da raiz da aorta, em que a dilatação está predominantemente ao nível do seio de Valsalva, representa uma aortopatia mais maligna e rapidamente progressiva.⁶¹

A doença da VAB pode causar morbidade e mortalidade através da doença valvar (estenose ou insuficiência) ou pelo aneurisma de aorta torácica (que pode evoluir para dissecção aórtica, ou em casos raros, para ruptura). A manifestação das valvopatias não são obrigatórias para que o paciente evolua com dissecção aórtica, porém a presença delas aumenta o risco de ruptura e dissecção, sendo conferido pela insuficiência aórtica o fenótipo mais maligno e de pior prognóstico.⁶²

A aortopatia associada à VAB tem prevalência de 40% da população com VAB em múltiplos centros clínicos. Quando comparados à população geral, pacientes com VAB têm 86 vezes mais risco de desenvolver aneurisma e 8 vezes mais risco de dissecção.⁶³⁻⁶⁵ Como VAB com aneurisma aórtico pode progredir para dissecção

aórtica, o reconhecimento a tempo do aneurisma pode salvar vidas devido a sua alta taxa de mortalidade.

As diretrizes europeia e americana para a intervenção de aneurisma aórtico em VAB não são consistentes. A diretriz europeia recomenda as intervenções em pacientes com diâmetro da aorta ascendente ≥ 50 mm e fatores de risco (taxa de crescimento da aorta, história familiar de complicações aórticas ou outras condições associadas, como coarctação ou distúrbios do tecido conjuntivo).⁹ Já para a diretriz americana, em pacientes com diâmetro da aorta ascendente ou seio ≥ 55 mm, o reparo cirúrgico deve ser avaliado e recomendado.²³ Contudo, quando a cirurgia de valva aórtica está indicada, ambas as diretrizes se baseiam no mesmo estudo⁶⁶ e recomendam como ponto de corte para a substituição concomitante da aorta ascendente, o diâmetro de 45 mm. Isso porque esse estudo mostrou uma maior incidência de síndromes aórticas agudas em pacientes submetidos a cirurgia de troca de valva aórtica com diâmetros da aorta ≥ 45 mm. Dessa forma, vale ressaltar que quando se indica o ponto de corte ideal de um paciente, deve-se considerar o diâmetro da aorta, os fatores de risco clínicos e cirúrgicos, cirurgias concomitantes associadas e a expertise da equipe cirúrgica, para que assim se possa definir o melhor momento da intervenção cirúrgica.^{9,23}

2.4.5. Doença da aorta torácica hereditária não síndrômica

As aortopatias com características familiares sugerem que essas doenças possam ter um componente genético. A heterogeneidade clínica das DAT-H sugere que múltiplos genes estejam envolvidos na doença.^{29,32} Nos últimos 25 anos, variantes patogênicas em numerosos genes têm sido identificadas como predisponentes na apresentação hereditária das dissecções e aneurismas de aorta torácica. Dentre esses genes, os que foram encontrados como definitivamente associados a DAT-H e clinicamente relacionados são: ACTA2, COL3A1, FBN1, MYH11, MYLK, SMAD3, TGFB2, TGFBR1 e TGFBR2.⁶⁷ Todos esses estão relacionados com intervenção cirúrgica profilática da aorta ascendente com dimensões < 50 mm (entre 40-50 mm).⁸ De todos os pacientes com DAT não síndrômicas, 80% apresentam DAT esporádicas que, quando comparadas às DAT familiares são menos agressivas e têm apresentação mais tardia.

Em 1997, Biddinger et al.⁶⁸ reportaram que parentes de primeiro grau apresentavam maior risco de aneurisma de aorta torácica e morte súbita que o grupo-controle. Outros estudos descreveram uma prevalência de 20-25% de história familiar positiva de doença da aorta em pacientes com DAT familiar. A história familiar de dissecção aórtica era de significância limitada e foi associada com o dobro de risco

de dissecação.⁶⁹ Relatou-se também que pacientes com DAT familiar eram mais jovens no início do diagnóstico de aneurisma quando comparados com DAT esporádica e, frequentemente, com mais envolvimento da aorta proximal e taxa de crescimento da aorta maior.⁷⁰

Quando comparadas as DAT sindrômicas com as não sindrômicas, as primeiras por terem fenótipo cardiovascular, musculoesquelético e ocular, podem levar esses pacientes à atenção médica no início da doença, diferente das não sindrômicas que, por falta de estigmas clínicos, podem ter atrasos no diagnóstico, um dos motivos pelos quais se torna importante o rastreio desses pacientes.⁸ Visto que a maioria dos pacientes com DAT-NS são assintomáticos, a identificação precoce de mutações e variantes genéticas são essenciais no objetivo de prevenir mortes súbitas, já que 50% dos pacientes com dissecações tipo A morrem antes da admissão hospitalar.⁷¹ A taxa de mortalidade das DAT-NS em 10 anos é comparável à de pacientes com SMF (8,7% vs. 7,8%, respectivamente).⁷² Isso evidencia que o melhor entendimento genético de indivíduos afetados com DAT e das mutações genéticas monogênicas ou variantes de susceptibilidade podem ser a chave para o melhor manejo e tratamento cirúrgico precoce desses doentes.

A identificação desses genes associados às DAT-H é importante não só para rastrear familiares em risco para a doença, mas também para informar a vigilância e o manejo da doença aórtica, incluindo o momento do reparo cirúrgico, risco de doenças vasculares associadas e complicações sistêmicas.

Renard et al.⁶⁷ organizaram um painel internacional de especialistas para o grupo de trabalho de aortopatia fazer a curadoria de uma lista de genes com associação putativa a DAT-H, usando um quadro fornecido pela *Clinical Genome Resource* (ClinGen). Nessa estrutura, os genes são classificados em níveis pré-especificados com base nas evidências clínicas, genéticas e experimentais, junto com a discussão e consenso dos especialistas. Foram selecionados 53 genes e esses classificados em cinco categorias de acordo com os fatores citados anteriormente, em: definitivo (n=9), forte (n=2), moderado (n=4), limitado (n=15) e nenhuma evidência relatada (n=23). Os genes foram ainda categorizados por gravidade da doença aórtica associada e risco de progressão.⁶⁷ Onze genes nos grupos definitivo e forte foram designados como “genes DAT-H” (categoria A). Uma segunda categoria (categoria B) compreende genes para os quais pode ocorrer aumento da aorta torácica, mas não há evidências de que o aumento da aorta progrida para dissecação. A terceira categoria (categoria C) inclui genes que causam condições diagnosticadas principalmente com base em características não vasculares e têm baixo risco de doença da aorta torácica – em

outras palavras, variantes desses genes podem ser consideradas “alelos de risco” para doença da aorta torácica. A quarta categoria (categoria D) inclui aqueles genes para os quais alguns dados experimentais podem sugerir uma ligação com doença da aorta torácica, mas nenhuma evidência clínica está disponível. Os genes restantes eram genes recentes com uma classificação incerta ou genes sem evidências de associação com DAT-H (Quadro 2).⁶⁷ Esse estudo concluiu que pacientes que abrigam variantes patogênicas em genes na categoria A devem ser avaliados com imagens da aorta, terapia medicamentosa e triagem de membros da família para a variante, com o objetivo de prevenir dissecções agudas de aorta. Já os pacientes da categoria B podem ser sequenciados para diagnóstico apenas se apresentarem características clínicas, combinando com uma associação de síndrome primária.⁶⁷ Isso mostra a importância da avaliação genética na investigação, acompanhamento e decisão de conduta de um paciente com aortopatia.

Quadro 2: Genes relacionados às doenças da aorta torácica hereditárias e sua classificação por categoria

CATEGORIA A	CATEGORIA B	CATEGORIA D
<p><u>DENIFITINO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • COL3A1 • FBN1 • SMAD3 • TGFB2 • TGFB1 • TGFB2 • ACTA2 • MYH11 • MYLK <p><u>FORTE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LOX • PRKG1 	<p><u>MODERADO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EFEMP2 <p><u>LIMITADO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELN • FBN2 • FLNA • NOTCH1 • SLC2A10 • SMAD4 • SKI 	<p><u>SEM EVIDÊNCIA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACVRL1 • ADAMTS10 • B3GAT3 • COL1A1 • COL1A2 • COL4A1 • COL5A1 • COL5A2 • COL9A1 • COL9A2 • COL11A1 • COL18A1 • EMILIN1 • ENG • GATAS • GJA1 • JAG1 • MED12 • PLOD1 • PLOD3 • SMAD6 • UPF3B • VCAN
GENES RECENTES	CATEGORIA C	
<p><u>INCERTO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BGN • FOXE3 • HCN4 • MAT2A • MFAP5 • SMAD2 • TGFB3 	<p><u>LIMITADO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CBS • COL4A5 • PKD1 • PKD2 	

Esses 11 genes que predisõem à doença da aorta torácica e que foram validados pelo ClinGen Grupo de Trabalho de Aortopatia, contêm dados suficientes para confirmar que mutações nesses genes conferem um risco altamente penetrante para aneurismas da aorta torácica e dissecções, com ou sem características sindrômicas.⁶⁷ Esses genes estão relacionados na via de sinalização celular, codificam proteínas envolvidas na contração vascular de células do músculo liso (CML), na adesão à matriz extracelular (MEC) e no metabolismo CML, e são: FBN1, LOX (lisil oxidase), MYH11 (miosina do músculo liso cadeia pesada 11), ACTA2 (α -actina 2 de músculo liso), MYLK (quinase de cadeia leve de miosina), PRKG1 (proteína quinase dependente de cGMP tipo I), COL3A1 (α -1 procolágeno, tipo III), TGFBR2, TGFBR1, TGF- β 2, e SMAD3).^{41,73-83}

Mutações nesses genes podem ser identificados na maioria das famílias DAT-H com características sistêmicas de SMF ou síndrome de Loeys-Dietz, mas apenas 30% das famílias DAT-H sem essas síndromes características apresentam mutações nesses genes, indicando que há ainda mais genes a serem descobertos.⁶⁷ O Quadro 2 apresenta a lista completa dos genes validados e propostos que predisõem a DAT-H em humanos, o nome da proteína correspondente e os domínios na proteína na qual ocorrem mutações patogênicas.⁶⁷ Através da caracterização clínica e genética de famílias DAT-H, determinou-se que as mutações patogênicas podem predizer não apenas o membro da família que está em risco de doença da aorta torácica, mas também as características sindrômicas associadas, incluindo aquelas típicas de SFM e SLD e outras complicações sindrômicas adicionais: apresentações de doença aórtica (idade, dissecção vs. aneurisma), risco de dissecção em um determinado diâmetro da aorta e risco de doenças vasculares adicionais.²³

Assim, identificar o gene DAT-H subjacente que desencadeia DAT fornece informações poderosas para prevenir dissecções aórticas e outras complicações da doença vascular. Com base nesses correlatos clínicos, as diretrizes de tratamento americana para as doenças da aorta torácica enfatizam um manejo baseado no perfil genético caso uma mutação genética seja identificada.²³ Essa maior compreensão genética dos indivíduos afetados com DAT e suas mutações genéticas específicas ou variantes de suscetibilidade pode fornecer um atendimento clínico, com recomendações cirúrgicas adequadas para cada paciente dependendo dos perfis genéticos individuais, corroborando o que foi sugerido por Faggion Vinholo et al.⁸ (Figura 4).

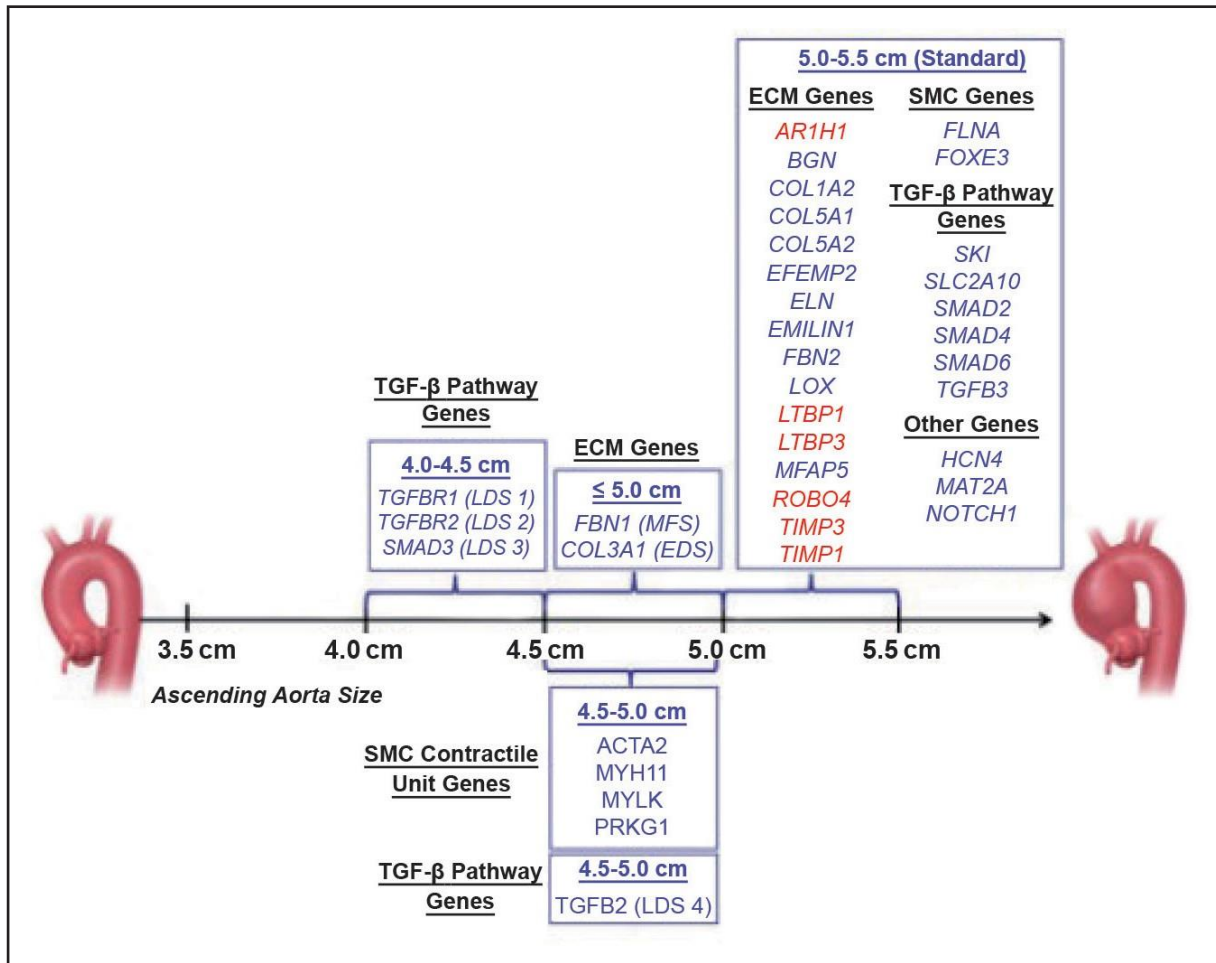


Figura 4: Recomendação para intervenção cirúrgica individualizada por mutação genética específica

Legenda: ECM – matriz extracelular; SMC – células de músculo liso; TGF-β – fator de transformação do crescimento beta

Nota: Gene recentemente relatado como associado ao DAT é destacado em vermelho.

Fonte: Adaptado de Faggion Vinholo et al., 2019.⁸

2.5. Mecanismo histopatológico e molecular das aortopatias genéticas

A aorta é uma grande artéria elástica e sua parede compreende três camadas: a íntima formada por células endoteliais em uma membrana basal; a média, rica em elastina e músculo liso; e a adventícia, rica em colágeno e fibroblastos (Figura 5).⁸⁴

É a camada média da aorta que confere elasticidade e força à parede aórtica. Em humanos, esta é composta por mais de 50 camadas alternadas de CML e lamelas elásticas.⁸⁴ Extensões de microfibrilas das lamelas elásticas são ancoradas obliquamente à superfície das CML por meio de adesões focais (também denominadas placas densas), proporcionando assim a conexão das CML às fibras elásticas e permitindo a propagação de forças mecânicas entre elastina e CML via receptores de integrina (Figura 5).^{84,85} As microfibrilas têm uma composição mais complexa,

sendo majoritariamente constituída por proteínas da família das fibrilinas, como por exemplo, a fibrilina-1, responsável por proporcionar um complexo semelhante a uma rede, servindo como depósito para a elastina (Figura 5).^{86,87}

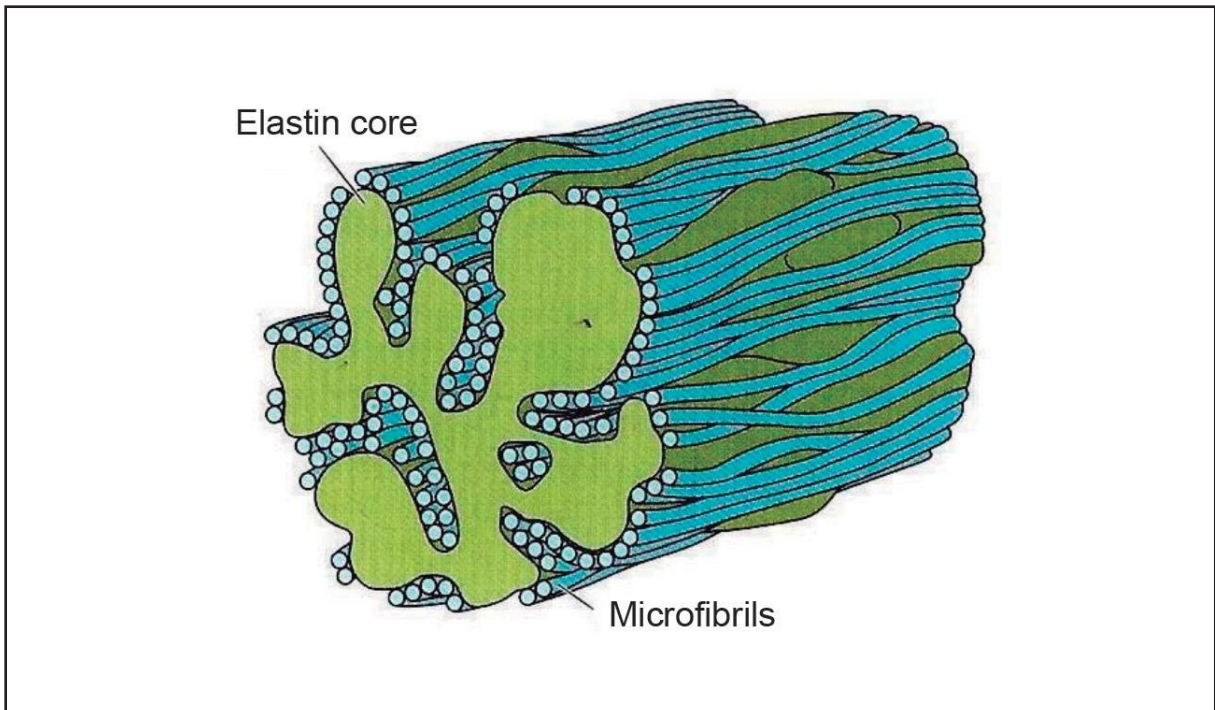


Figura 5: Estrutura esquemática da fibra elástica

Nota: A fibra elástica apresenta uma região central amorfa, denominada elastina que, por sua vez, é revestida por microfibrilas que são compostas pela glicoproteína fibrilina.

Fonte: Adaptado de Rodríguez, 2006.⁸⁵

Esta “unidade contrátil de elastina – CML” é projetada exclusivamente para coordenar tensões contráteis e elásticas em resposta às tensões mecânicas impostas à parede do vaso do fluxo sanguíneo pulsátil. Consistente com a hipótese de que a arquitetura unidade contrátil de elastina – CML é um elemento funcional e estrutural na aorta, muitas das mutações genéticas que predisõem à doença da aorta torácica rompem componentes dessa unidade.

Na Figura 6, observa-se a representação esquemática das lamelas de elastina e CML, destacando-se as proteínas que são alteradas por mutações nos genes, que podem levar à doença hereditária da aorta torácica.⁸⁷ Também estão ilustradas as proteínas envolvidas na sinalização canônica de TGF- β que são alteradas por mutações nos genes correspondentes que podem também levar à doença da aorta torácica hereditária. Os genes validados que predisõem à doença da aorta torácica são mostrados em vermelho e são adjacentes à sua proteína correspondente.⁸⁷

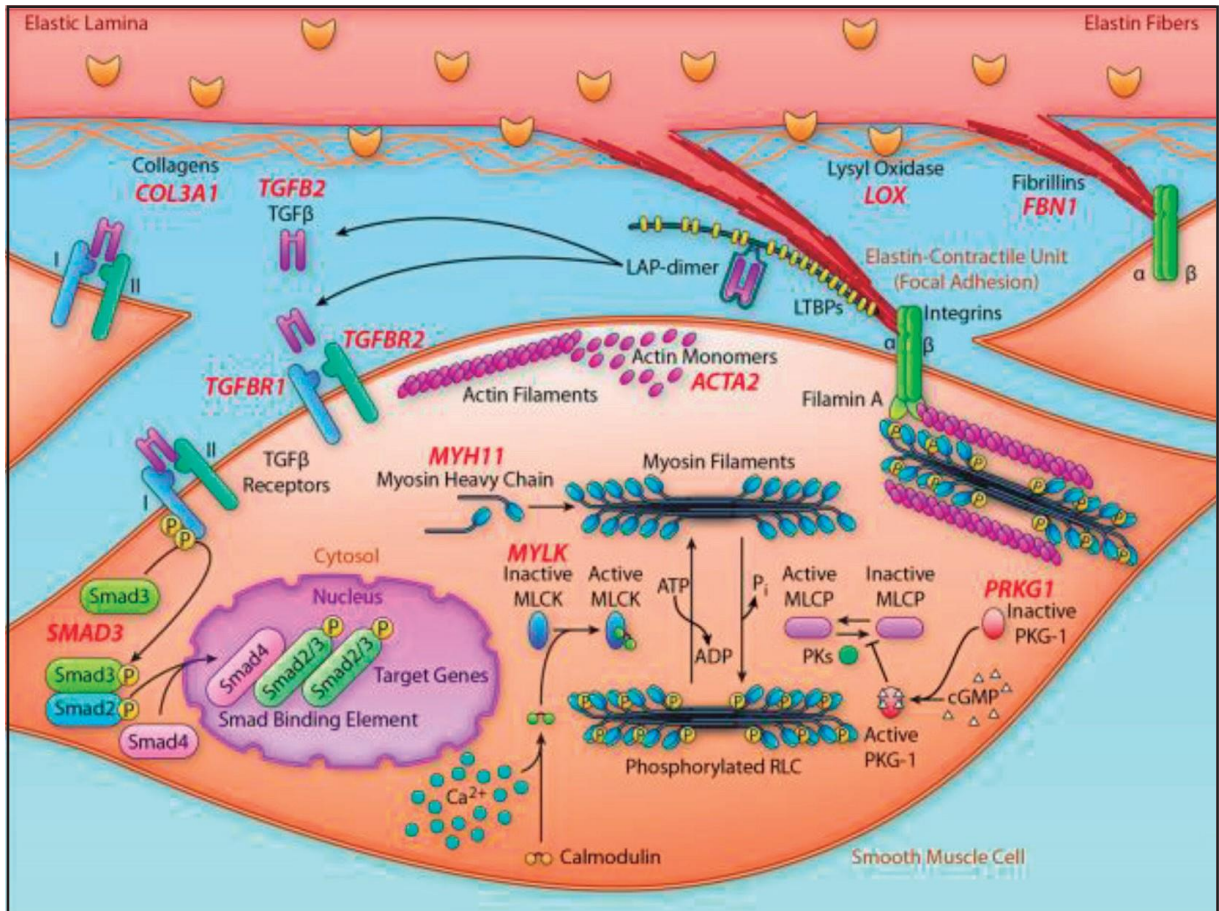


Figura 6: Representação esquemática das células de músculo liso e lamelas elásticas

Legenda: MLCK – *myosin light chain kinase*; PKG-1, type I cGMP – *dependent protein kinase*

Nota: Os genes validados que predispõem à doença da aorta torácica são mostrados em vermelho e são adjacentes à sua proteína correspondente. Destacam-se as proteínas alteradas por mutações nos genes que podem levar à doença da aorta torácica hereditária.

Fonte: Adaptado de Pinard et al., 2019.⁸⁷

É importante compreender como se dá o desenvolvimento das DAT a partir dessas mutações, começando pelo gene da fibrilina-1, responsável por uma grande variabilidade de fenótipos das DAT. Sua mutação diminui as microfibrilas contendo fibrilina-1 na aorta que fornecem a ligação estrutural das fibras de elastina às CML na camada medial da aorta, sendo essas alterações responsáveis pela SMF.⁸⁸ Quase 2 000 mutações únicas de FBN1 foram identificadas em pacientes com SMF e a maioria delas são mutações *missenses*; mas *frameshift*, *nonsense*, erros de emenda ou exclusão completa de FBN1 também foram identificados.⁸⁸

Além dessa mutação, outros dois genes adicionais que codificam proteínas importantes para a integridade da matriz extracelular (MEC) também podem predispor a doença da aorta torácica quando mutada. LOX codifica uma lisil oxidase responsável pela reticulação de colágeno e elastina, catalisando a formação de aldeídos a partir de resíduos de lisina nos precursores dessas duas proteínas.^{78,89} Essa reticulação

é essencial para a estabilização das fibrilas de colágeno e para a integridade e elasticidade da elastina madura na MEC e as mutações heterozigóticas identificadas em DAT-H famílias podem levar à diminuição da atividade da lisil oxidase.^{78,89}

Outro gene importante, é o COL3A1 que codifica o pró-colágeno tipo III que faz parte da família do colágeno fibrilar com os tipos I, II, V e XI. Os procolágenos são a forma precursora que são secretados e em seguida clivados pela protease de procolágeno para permitir o agrupamento entre eles.⁹⁰ Mutações nesse gene são responsáveis pela síndrome vascular de Ehlers-Danlos. Pacientes com SED têm maior risco de desenvolver aneurismas, dissecação e ruptura de artérias de grande e médio calibre e, mais raramente, dissecação de aorta e aneurismas de artérias de pequeno calibre.⁹⁰

Mutações patogênicas na proteína 2 da matriz extracelular semelhante à fibulina (EFEMP2), gene codificador de proteína envolvida na manutenção de elastina podem causar *cutis laxa* com aneurismas da aorta, juntamente com tortuosidade arterial e estenoses.^{91,92} Os genes que causam DAT-H quando alterados também codificam proteínas que são os principais componentes da unidade contrátil CML e quinases que controlam a contração, prejudicando assim o componente da unidade elastina-contrátil (Figura 5). Para a função contrátil, as CML expressam isoformas específicas do músculo liso de α -actina e miosina (codificadas por ACTA2 e MYH11, respectivamente), que polimerizam para formar filamentos finos e grossos, respectivamente.⁸³ Pacientes com mutações em ACTA2 estão em risco de doença da aorta torácica, juntamente com o início precoce da doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral isquêmico (definido como uma idade início <55 anos em homens e <60 anos em mulheres).⁸³

Já pacientes com mutações no gene MYH11 têm doença da aorta torácica, frequentemente associada à persistência do canal arterial.^{93,94} As quinases são codificadas pelo MYLK e PRKG1 que controlam a fosforilação e desfosforilação das cadeias leves reguladoras dos filamentos do músculo liso, respectivamente, controlando assim a contração e o relaxamento da CML. Mutação em um desses genes, pode causar dissecação de aorta em idade mais jovem, com diâmetro da aorta pouco aumentado.^{93,94}

Mutações em genes que codificam outras proteínas na via de sinalização canônica de TGF- β foram identificadas como predisponentes à doença da aorta torácica, incluindo receptor de TGF- β tipo I, SMAD2, SMAD3, SMAD4 e um dos três ligantes de TGF- β , TGF- β R2.^{95,96} Além de características esqueléticas marfanoides e doença da aorta torácica, mutações nesses genes podem predispor a aneurismas e dissecações além da aorta, incluindo ramos arteriais da aorta e artérias intracranianas.^{95,96}

Dados atuais evidenciam dois genes adicionais que não foram validados como genes DAT-H: MAT2A e FOXE3, sugerindo que esses genes podem predispor a doenças através de outras vias.^{97,98} FOXE3 codifica uma família de fatores de transcrição. Kuang et al.⁹⁸ identificaram mutações patogênicas nesse gene que segregou doença em uma família americana, predispondo DAT nos indivíduos portadores da mutação. MAT2A codifica metionina adenosiltransferase II alfa (MAT II α) que catalisa a transferência da porção adenosil do ATP para a L-metionina para sintetizar S adenosilmetionina (SAM). SAM serve como doador de grupo metil para reações de metilação envolvendo DNA, RNA e proteína.⁹⁸ Estudos adicionais são necessários para determinar se a interrupção da produção de SAM pode predispor à doença da aorta torácica.⁹⁸

Apesar desses conhecimentos, a etiopatogenia de doenças como DAT permanecem em discussão e, na maioria dos casos, as causas que levam a aortopatias permanecem obscuras.⁹⁹ Sendo assim, são necessários mais estudos que identifiquem variantes patogênicas como biomarcadores de aneurismas da aorta torácica para triagem rotineira e identificação de pacientes em risco ou predição de desfecho clínico grave. Com isso, embasar a avaliação da aplicabilidade da análise genética como protocolo de rotina do diagnóstico complementar das DAT, visando a identificar e intervir precocemente nesses pacientes, torna-se necessário.

3. JUSTIFICATIVA

As aortopatias impõem uma despesa substancial nos cuidados de saúde devido ao excesso de morte precoce, aumento da prevalência e subdiagnóstico. A compreensão das causas genéticas subjacentes, o diagnóstico precoce, o tratamento preventivo e o rastreio familiar são essenciais para o combate a essas doenças. O sequenciamento genético de nova geração (NGS) continua a avançar no conhecimento das origens genéticas das aortopatias hereditárias, elucidando rapidamente sua fisiopatologia molecular subjacente e revelando novos possíveis alvos de tratamento.

Este estudo se concentrará no levantamento do perfil genético de pacientes atendidos no ambulatório de doença da aorta torácica para entendimento dos mecanismos patogênicos genéticos hereditários, incluindo a dissecação de aorta torácica familiar.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo primário

Investigar o perfil clínico e genético de adultos portadores de aortopatias e associar genótipo e fenótipo.

4.2. Objetivos secundários

- 4.2.1. Caracterizar clinicamente os sujeitos participantes da pesquisa.
- 4.2.2. Avaliar os desfechos clínicos e cirúrgicos a partir da data do diagnóstico.
- 4.2.3. Identificar variantes genéticas associadas com as doenças da aorta por meio da análise genética/molecular de pacientes portadores de aortopatias.
- 4.2.4. Avaliar o rendimento do sequenciamento genético no diagnóstico molecular de aortopatias isoladas e sindrômicas.

5. MÉTODOS

5.1. Caracterização do estudo

Trata-se de estudo observacional de coorte retrospectiva com seguimento prospectivo, de pacientes portadores de aortopatias, associando seu perfil clínico e genético, realizado no Instituto Nacional de Cardiologia (INC) do Ministério da Saúde-RJ, no período de março de 2020 a dezembro de 2021.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o número CAAE 18868119.5.0000.5272 (ANEXO A). Todos os participantes submetidos à análise genética assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) de acordo com a Resolução CNS 466/12.

5.2. População estudada

Foram estudados 79 pacientes adultos, de ambos os sexos, portadores de aortopatias (aneurisma, dissecção, coarctação da aorta e válvula aórtica bicúspide com aortopatia) no ambulatório de cardiopatia congênita e aortopatia do INC. Foram avaliados 358 pacientes. Desses, 103 foram considerados elegíveis, porém 24 foram excluídos pelos critérios estabelecidos, restando 79 indivíduos participantes (Figura 7).

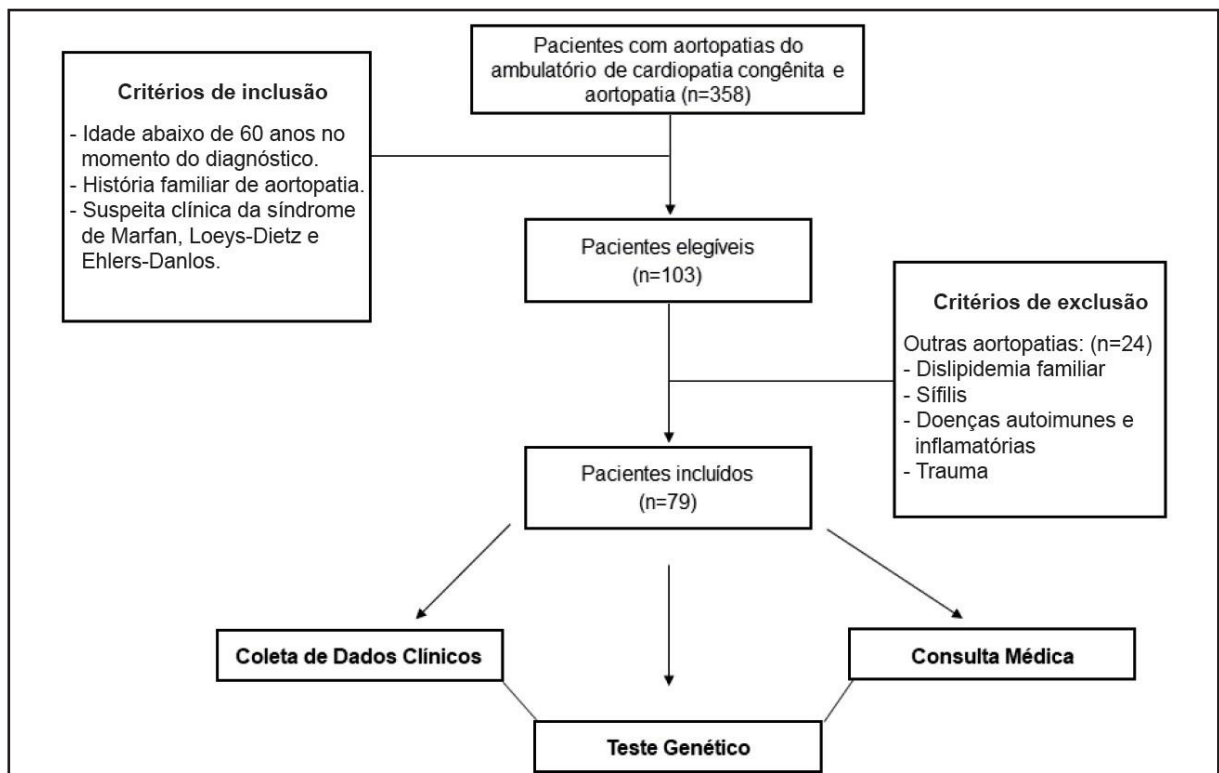


Figura 7: Fluxograma da seleção dos pacientes

Os critérios de inclusão adotados foram:

- 5.2.1. Pacientes ≤ 60 anos ao diagnóstico da aortopatia
- 5.2.2. Pacientes com história familiar de aortopatias
- 5.2.3. Pacientes com suspeita clínica das síndromes de Marfan, Loeys-Dietz e Ehlers-Danlos

Esses critérios foram assim definidos:

- a) História familiar de aortopatia: parentes de primeiro grau, menores de 60 anos, submetidos ou não a cirurgia ou falecidos pela doença.
- b) Síndrome de Marfan: pacientes que preencheram os critérios de Ghent revisados.³⁰
- c) Síndrome de Loeys-Dietz: pacientes com doença da aorta torácica, além de tortuosidades arteriais, craniossinostose, hipertelorismo, fenda palatina, úvula bífida, doença cardíaca congênita, pele translúcida e fina e características esqueléticas da SMF.⁴⁰
- d) Síndrome de Ehlers-Danlos: pacientes com anormalidades da pele, ligamentos e articulações, vasos sanguíneos (aneurisma de aorta) e órgãos internos. Mais especificamente, hiper mobilidade articular, hiperextensibilidade da pele e fragilidade do tecido.⁴³

Adotados os seguintes critérios de exclusão:

- 5.2.4. Dislipidemia familiar
- 5.2.5. Sífilis
- 5.2.6. Doenças autoimunes e inflamatórias
- 5.2.7. Trauma

Esses critérios foram assim definidos:

- a) Dislipidemia familiar: pacientes que preencheram os critérios da *American Heart Association* para o diagnóstico clínico de dislipidemia: colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) >190 mg/dL ($>4,9$ mmol/L) e parente de primeiro grau com LDL-c >190 mg/dL ou com doença cardíaca coronariana prematura conhecida (homens 55 anos; mulheres <60 anos).¹⁰⁰
- b) Sífilis: histopatologia do material da aorta positivo para sífilis ou diagnóstico de sífilis latente tardia que se dá por paciente assintomático e evidência sorológica da doença (teste treponêmico reativo ou teste não treponêmico reativo).¹⁰¹

- c) Doenças autoimunes ou inflamatórias: diagnosticadas por apresentação clínica associada a imagens que evidenciassem estreitamento da aorta ou de seus ramos primários ou através da análise histopatológica e dosagem sérica de marcadores reumatológicos.¹⁰²
- d) Trauma: história temporalmente relacionada ao diagnóstico da aortopatia.

5.3. Procedimentos de investigação

Os procedimentos de investigação abrangeram a coleta e a análise de dados clínicos e de dados genéticos.

5.3.1. Dados clínicos

Os dados clínicos foram coletados nos prontuários dos pacientes e nos registros de consulta médica. Os diagnósticos foram documentados por exames de imagens (angiotomografia de aorta torácica e abdominal e ecocardiograma transtorácico).

Os dados clínicos coletados foram: dados antropométricos, comorbidades, história familiar de aortopatia, medidas dos diâmetros da aorta em toda a sua extensão, dados de exames complementares como ecocardiograma transtorácico e angiotomografia de aorta, dados evolutivos das consultas como medicações em uso, sintomas, pressão arterial, frequência cardíaca, entre outros. As informações foram compiladas em base de dados específica para o estudo (RedCap) (APÊNDICE B).

a) Parâmetros antropométricos

Os parâmetros antropométricos utilizados foram peso atual e estatura, utilizados para o cálculo da superfície corporal de acordo com a fórmula: $(0,007184 * ([altura])^{0,725} * ([peso])^{0,425}, 1)$.¹⁰³

Peso: medida da massa corporal realizada em balança mecânica (modelo P-150C, Líder Balanças; Brasil), com sensibilidade de 50 g, em superfície plana. O indivíduo foi posicionado no centro da balança, com o peso bem distribuído em ambos os pés, descalço, vestindo o mínimo de vestuário possível, com os braços ao longo do corpo e movendo-se o mínimo possível para evitar oscilações e assim permitir a leitura.¹⁰⁴

Estatura: utilizado estadiômetro vertical (modelo P-150C, Líder Balanças; Brasil), em superfície plana, com escala de precisão de 0,1 cm. O indivíduo foi posicionado sobre a base do estadiômetro, descalço, de forma ereta. Com o auxílio do cursor foi determinada a medida correspondente à distância entre a região plantar e o vértice.¹⁰⁴

Cor da pele: os pacientes se autodeclararam brancos, pretos ou pardos.

b) Comorbidades

Hipertensão arterial: considerada PA >140/90 mmHg, segundo os critérios da 7ª Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020.¹⁰⁵

Diabetes: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL; Teste oral de tolerância à glicose >200 mg/dL; Glicemia casual >200 mg/dL associado a sintomas clássicos (incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso), segundo os critérios do consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2001.¹⁰⁶

Dislipidemia: aumento isolado do LDL-c (LDL-c ≥ 160 mg/dL); aumento isolado dos triglicérides (TG ≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum; redução do HDL-c (homens <40 mg/dL e mulheres <50 mg/dL), segundo a Atualização da Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose, 2017.¹⁰⁷

Obesidade: calculado o IMC, utilizada a classificação recomendada para a população adulta, com IMC >30 kg/m², para diagnosticar obesidade.¹⁰⁸

Doença renal crônica: *clearance* de creatinina <60 mL/min/1,73m², calculado segundo a equação de Cockcroft-Gault. Para homem: *clearance* de creatinina = $[(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso}(\text{kg}) / (\text{Creatinina sérica} \times 72)]$; para mulher: *clearance* de creatinina = $[(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso}(\text{kg}) / (\text{Creatinina sérica} \times 72)] \times 0,85$ de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2004.¹⁰⁹

Doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e doença arterial obstrutiva periférica, diagnóstico documentado em prontuário e/ou exames de imagens.

Foram ainda coletados dados sobre as cirurgias prévias realizadas.

c) Avaliação cardiovascular

Frequência cardíaca: aferida utilizando um frequencímetro.¹⁰⁵

Pressão arterial: aferida utilizando esfigmomanômetro *Tycos*.¹⁰⁵

d) Avaliação das aortopatias

Utilizada a classificação de DeBakey: tipo I (envolvendo aorta ascendente, arco e aorta torácica descendente), tipo II (limitado à aorta ascendente) e tipo III (envolvendo aorta descendente distal até a origem da artéria subclávia esquerda).⁹

Aneurisma da aorta: dilatação localizada permanente de uma artéria, tendo pelo menos um aumento de 50% em relação ao diâmetro normal esperado da artéria em questão²³ ou diâmetro da aorta >40 mm.⁹

Síndromes aórticas agudas: incluem hematoma intramural, úlcera aórtica penetrante e as dissecções aórticas.⁹

O diagnóstico de aneurisma de aorta ou das síndromes aórticas agudas, bem como suas medidas foram realizados através de exames de imagens.

Etiologia: classificada de acordo com a história clínica, exame físico, exame de imagens e histopatológico em: Marfan; VAB; Loews-Dietz; Ehlers-Danlos; Takayasu; outras síndromes genéticas; outras doenças autoimunes; degenerativa/ aterosclerótica; genética não sindrômica; não especificado.⁹

Exames realizados foram registrados com base nos laudos liberados em prontuários.

Diagnóstico principal foi classificado de acordo com exames de imagens em: aneurisma de aorta, dissecção de aorta, hematoma intramural e úlcera penetrante.

A porção aórtica acometida na apresentação foi classificada em ascendente, arco, descendente e toracoabdominal.

Apresentação clínica foi classificada em: assintomático, síndrome aórtica aguda, sintomático – diagnóstico clínico, triagem familiar, rotura, de acordo com história clínica e os exames de imagens.

Os sintomas considerados foram: dor torácica; sintomas de insuficiência cardíaca (dispneia e/ou cansaço aos esforços); lipotimia/ síncope; dor lombar; dor abdominal, na apresentação clínica.

Tempo do diagnóstico clínico: calculado o tempo do diagnóstico clínico de acordo com os registros em prontuários e com base no relato na consulta médica, sendo este confirmado pelo exame de imagem ao diagnóstico inicial.

Diâmetro na apresentação da doença: considerado o maior diâmetro apresentado no momento do diagnóstico calculado em centímetros, através do exame de imagem feito para obter o diagnóstico clínico.

Insuficiência aórtica: diagnosticada através do ecocardiograma transtorácico, segundo a classificação descrita em Lancellotti et al.¹¹⁰

Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (VE): utilizada a seguinte classificação da fração de ejeção – FE (%) segundo Lang et al.¹¹¹ leve entre 54-45%; moderada entre 30-44% e grave <30%.

Dados como medicação em uso e indicação cirúrgica no seguimento também foram coletados.

Desfechos clínicos considerados: síndromes aórticas agudas, necessidade de cirurgia e óbito.

5.3.1.1. Seguimento

O tempo de avaliação e coleta de dados retrospectivos e prospectivos dos pacientes foram a partir da data do diagnóstico até dezembro/2021.

Os pacientes foram monitorados para a ocorrência de complicações relacionadas à aortopatia (síndrome aórtica aguda, indicação de cirurgia da aorta) e morte. Os pacientes acompanhados nos ambulatórios e já operados ou vítimas de síndromes aórticas agudas previamente ao estudo tiveram o tempo de seguimento contado a partir da data do diagnóstico, com análise retrospectiva dos dados dos prontuários e avaliados em consulta médica quanto à história clínica e sintomas, exame físico, medicações de uso regular, exames de imagens realizados e complicações desenvolvidas.

5.3.2. Dados genéticos

5.3.2.1. Extração de DNA

O DNA genômico foi extraído a partir de amostras de 4 mL de sangue periférico, colhidas em tubos contendo EDTA, de acordo com o método *salting out*.¹¹² Ao final do processo, o DNA eluído em tampão Tris-EDTA (10 mM Tris-HCl, EDTA 0,1 mM, pH 8) foi quantificado por fluorimetria usando o *kit Qubit dsDNA HS Assay (Thermo Fisher Scientific)* no fluorímetro Qubit 3.¹¹²

5.3.2.2. Sequenciamento de nova geração (NGS)

A análise genética foi realizada por meio do sequenciamento de nova geração (NGS) utilizando um painel de 15 genes com prévia associação com doenças da aorta (ACTA2, COL3A1, FBN1, LOX, MFAP5, MYH11, MYLK, PRKG1, SMAD3, TGFB2, TGFBR1, TGFBR2, EFEMP2, SMAD2, FOXE3), dos quais 11 são classificados com associação definitiva ou forte.⁶⁷ As bibliotecas genômicas baseadas, contendo fragmentos gênicos amplificados por reação em cadeia da polimerase (PCR), foram preparadas a partir de 10 ng de DNA genômico de cada sujeito da pesquisa com o *kit Ion AmpliSeq for Chef DL8 no Ion Chef (Thermo Fisher Scientific)*. Após a ligação de barcodes e adaptadores, as bibliotecas foram submetidas a PCR em emulsão usando o *kit Ion PGM Hi-Q View Chef 400*, carregadas em *chips* semicondutores Ion 318 e sequenciadas na plataforma *Ion Torrent Personal Genome Machine (Thermo Fisher Scientific)*.¹¹²

5.3.2.3. Sequenciamento direto

As regiões codificantes do gene FBN1 de pacientes com diagnóstico clínico da SMF foram diretamente sequenciadas pelo método de Sanger. Essa técnica se baseia na amplificação das regiões gênicas por PCR, com o uso de iniciadores

(primers) específicos. O controle de qualidade foi realizado através da análise eletroforética dos fragmentos amplificados que, em seguida, foram submetidos à reação de sequenciamento com o *kit BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing* (Thermo Fisher Scientific).

As amostras foram analisadas por eletroforese capilar no analisador genético ABI 3500xl (Thermo Fisher Scientific) e as sequências obtidas foram comparadas com a sequência RefSeq NG_008805.2 disponível no GenBank.¹¹³

5.3.2.4. Análise de dados e classificação de variantes

As sequências geradas por NGS, após processamento prévio (trimagem), foram alinhadas contra a sequência do genoma humano (hg19, GRCh37) no *Torrent Server*. O arquivo das sequências alinhadas (BAM) foram enviados para a plataforma *Ion Reporter* (<<https://ionreporter.thermofisher.com/ir>>) onde foram analisados para a chamada de variantes, utilizando algoritmo próprio do *Ion Torrent*.

A lista de variantes geradas (VCF) foi submetida a uma série de filtros para excluir polimorfismos benignos e variantes intrônicas. São eles: cobertura de sequenciamento $\geq 20x$, frequência do alelo variante (MAF) $< 0,0005$ na população em geral (gnomAD, <<https://gnomad.broadinstitute.org>>), variantes localizadas em éxons, sítios de *splice* e UTR3' e 5'. Às variantes que restaram aplicou-se uma análise para detecção de falsos positivos (artefatos do sequenciamento) e sua exclusão. As variantes foram então classificadas conforme os critérios do Colégio Americano de Genômica e Genética Médica / Associação para Patologia Molecular (ACMG/AMP) e do *Clinical Genome Resource* (ClinGen) (Figura 8).¹¹⁴

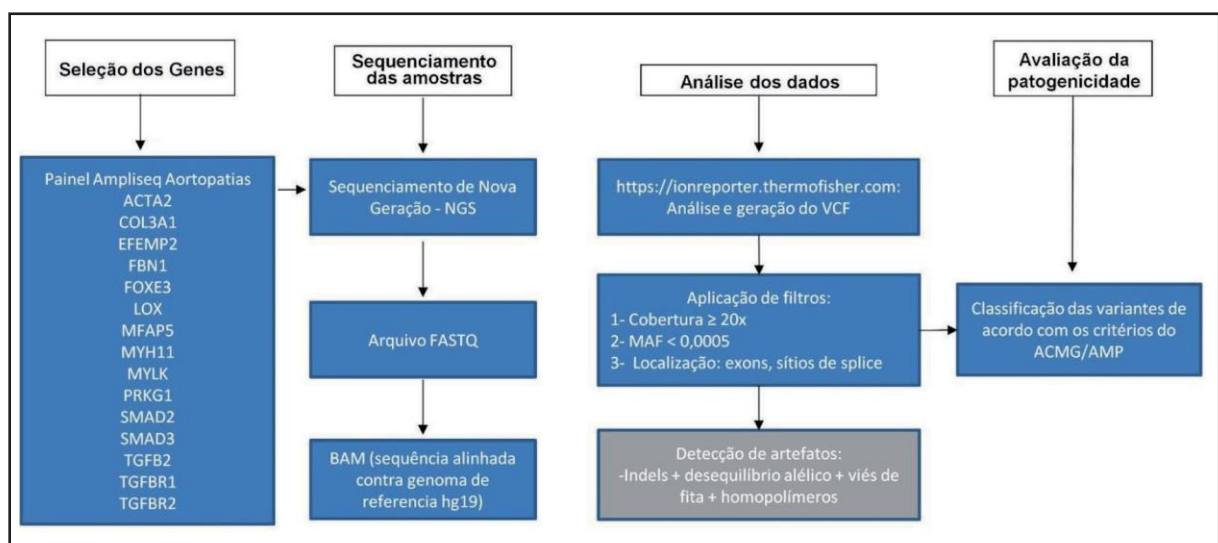


Figura 8: Fluxograma da análise genética por tNGS

Legenda: MAF – frequência do alelo menor; NGS – sequenciamento de nova geração; ACMG/ AMP – Colégio Americano de Genômica e Genética Médica / Associação para Patologia Molecular

O rendimento diagnóstico dos testes genéticos utilizados (sequenciamento direto ou tNGS) foi calculado com base no número de variantes patogênicas e provavelmente patogênicas identificadas dividido pelo número de pacientes com suspeita clínica (aortopatias isoladas ou SMF) x100, obtendo assim o percentual do rendimento diagnóstico.

5.4. Análise estatística

Realizada análise descritiva das características basais dos pacientes portadores de aortopatia através de cálculos de médias e desvios-padrão para variáveis contínuas e através de percentuais para variáveis categóricas.

Diferenças entre variáveis categóricas foram avaliadas através do teste do qui-quadrado e do teste exato de Fisher. Para variáveis contínuas com distribuição normal, usado o teste t de Student e o teste de Mann-Whitney para distribuição não normal.

Sobrevida total e sobrevida livre dos desfechos clínicos foram avaliadas através de teste de Kaplan-Meier. Utilizado o modelo de Cox para avaliar preditores independentes de mortalidade e necessidade de cirurgia. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS

6.1. Resultados da análise clínica

Foram estudados 79 pacientes portadores de aortopatias, selecionados dentre 358, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão adotados.

Os pacientes (n=79) apresentavam as seguintes características: média de idade 51,6 anos; 63,3% pacientes do sexo masculino e 36,7% do sexo feminino; 51,9% brancos, 34,2% pardos e 13,9% pretos; 11,39% dos pacientes com aortopatias síndromicas (com síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos), 24,7% apresentavam cardiopatias congênitas, sendo 19,5% valva aórtica bicúspide e 5,2% coarctação de aorta. A média de idade dos pacientes ao diagnóstico de apresentação foi $44,5 \pm 14,3$ anos, com diâmetro máximo de apresentação de 5,79 cm. O tempo médio de seguimento da população foi 7,05 anos (Tabela 1).

Tabela 1: Dados demográficos e clínicos da população estudada

Sexo n (%)	
Masculino	50 (63,3)
Feminino	29 (36,7)
Cor da pele n (%)	
Branco	41 (51,9)
Pardos	27 (34,2)
Pretos	11 (13,9)
Idade (média±DP) anos	51,6 ± 13,02
Idade ao diagnóstico (média±DP) anos	44,59 ± 14,32
DAM (cm) (média±DP)	5,79 ± 1,68
Aortopatia síndromica n (%)	9 (11,39)
Tempo de seguimento (anos)	7,05

Legenda: DAM – diâmetro máximo da aorta ao diagnóstico; DP – desvio-padrão

As características clínicas da população mostraram: 84,8% eram hipertensos; 48,8% tabagistas/ex-tabagistas; 39,2% dislipidêmicos. A avaliação de outros fatores de risco para doença aterosclerótica mostrou que apenas um pequeno percentual era diabético (8,9%), doente renal crônico (7,6%) e obeso (9,0%).

Quanto às doenças vasculares ateroscleróticas em outros vasos, observou-se prevalência de apenas 5,1% de doença coronariana, 3,8% de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e 2,5% de doença carotídea aterosclerótica (Figura 9). Em relação

à cardiopatia associada, observou-se que 57,7% dos pacientes tinham insuficiência aórtica (IAo), sendo 44,4% desses com IAo grave, porém com pouca repercussão na função cardíaca; apenas 15,2% apresentavam alguma disfunção sistólica de VE.

A história familiar, que é um fator de risco muito importante para DAT-NS, esteve presente em 37,2% dos pacientes, sendo mais da metade dos casos (65,5%) com história de morte súbita causada por aortopatias (Figura 9).

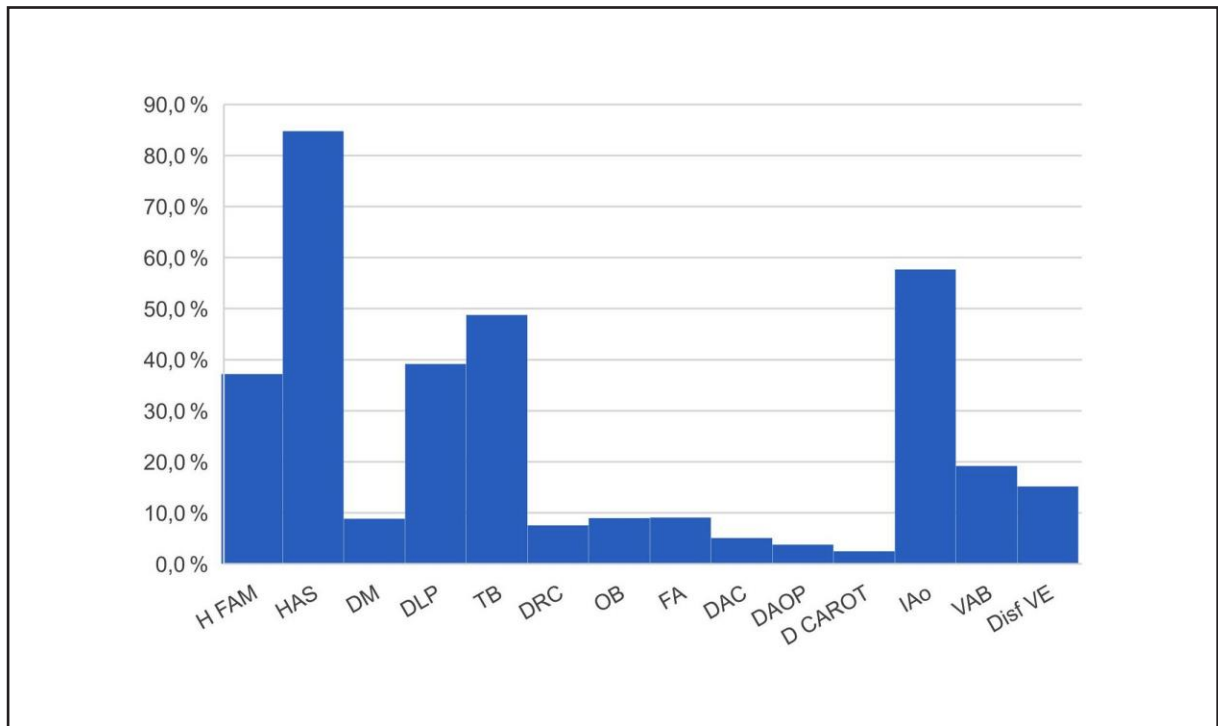


Figura 9: Características clínicas da população estudada

Legenda: H FAM – história familiar; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DM – diabetes mellitus; DLP – dislipidemia; TB – tabagista/ ex-tabagista; DRC – doença renal crônica; OB – obesidade; FA – fibrilação atrial; DAC – doença arterial coronariana; DAOP – doença arterial obstrutiva periférica; D carot – doença carotídea aterosclerótica; IAo – insuficiência aórtica grave; VAB – valva aórtica bicúspide; Disf VE – disfunção sistólica do VE

O diagnóstico clínico principal da população estudada foi a dissecção aórtica (49,4%), seguindo-se 45,6% de aneurisma de aorta e 5,1 % de outros diagnósticos, como pseudoaneurisma (Figura 10).

A análise da apresentação clínica inicial desses diagnósticos mostrou que: 29 (37%) pacientes já apresentavam síndrome aórtica aguda e 1 (1,3%) paciente apresentava quadro de rotura de aorta; 24 (31,0%) pacientes eram sintomáticos ao diagnóstico e 24 (31,0)% eram assintomáticos (Figura 11). Desses, 44 (55,69%) pacientes apresentavam sintomas ao diagnóstico: dor torácica, dispneia / cansaço aos esforços, dor lombar, dor abdominal e lipotimia. O sintoma mais prevalente foi dor torácica (59,0%) (Figura 12).

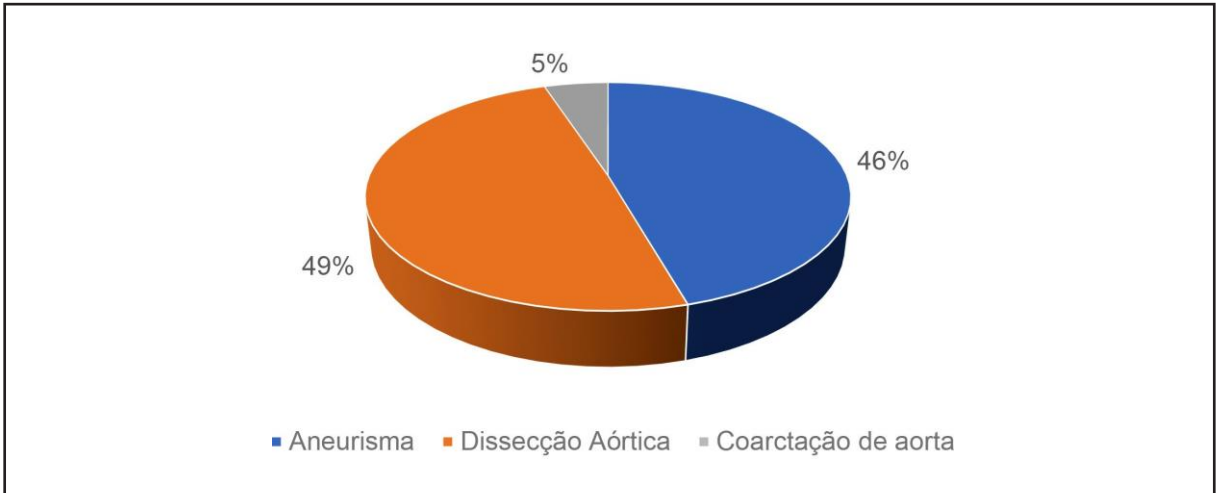


Figura 10: Diagnóstico clínico principal das aortopatias da população estudada

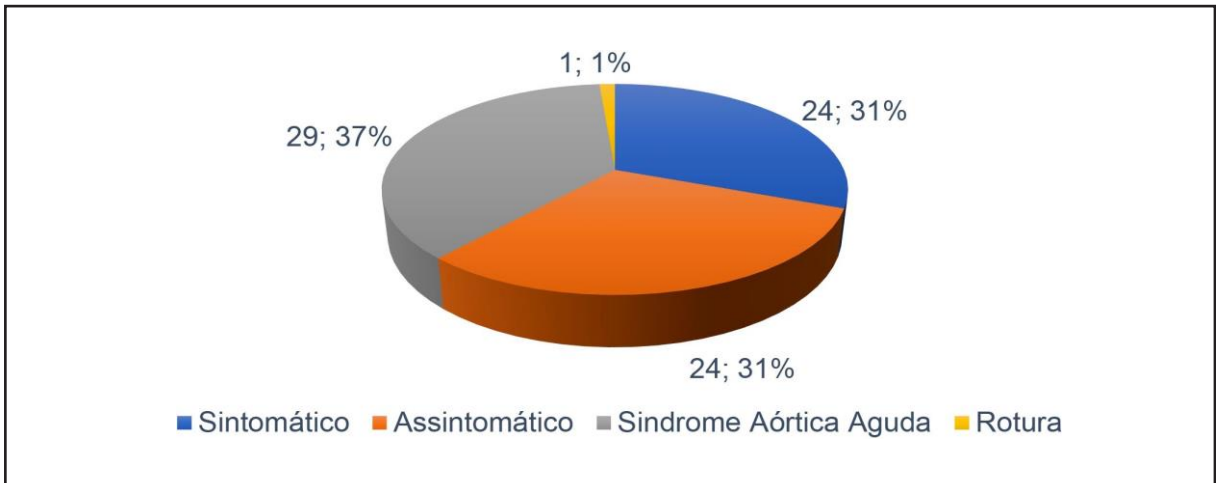


Figura 11: Apresentação clínica ao diagnóstico da população estudada

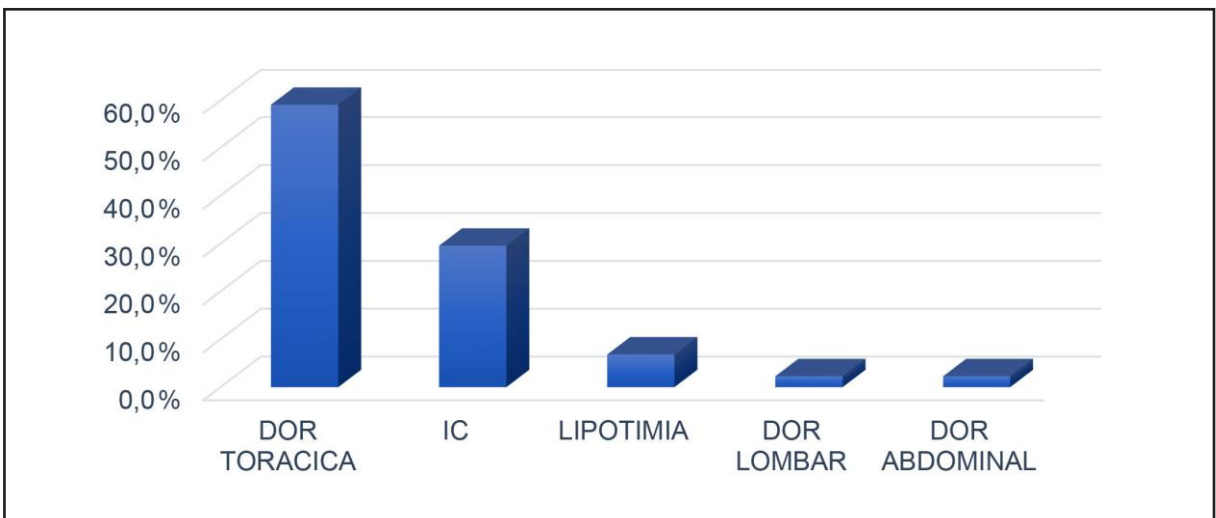


Figura 12: Sintomas apresentados pelos pacientes ao diagnóstico

Legenda: IC – Insuficiência cardíaca

Nota: Percentuais dos sintomas: Dor torácica: 59,09%; IC: 29,54%; Lipotimia: 6,82%; Dor lombar: 2,27% e Dor abdominal: 2,27%.

A porção aórtica mais acometida foi a aorta ascendente com 63 (79,7%) pacientes, seguindo-se a descendente 11 (13,9%), arco 3 (3,8%) e por último a porção toracoabdominal 2 (2,5%) (Figura 13). De acordo com a classificação de DeBakey, observa-se que 29,1% dos pacientes eram do tipo I (a doença acometia toda a aorta), 50,6% eram do tipo II (acometia apenas a aorta ascendente) e 20,3% do tipo III (acometia a aorta descendente) (Figura 14).

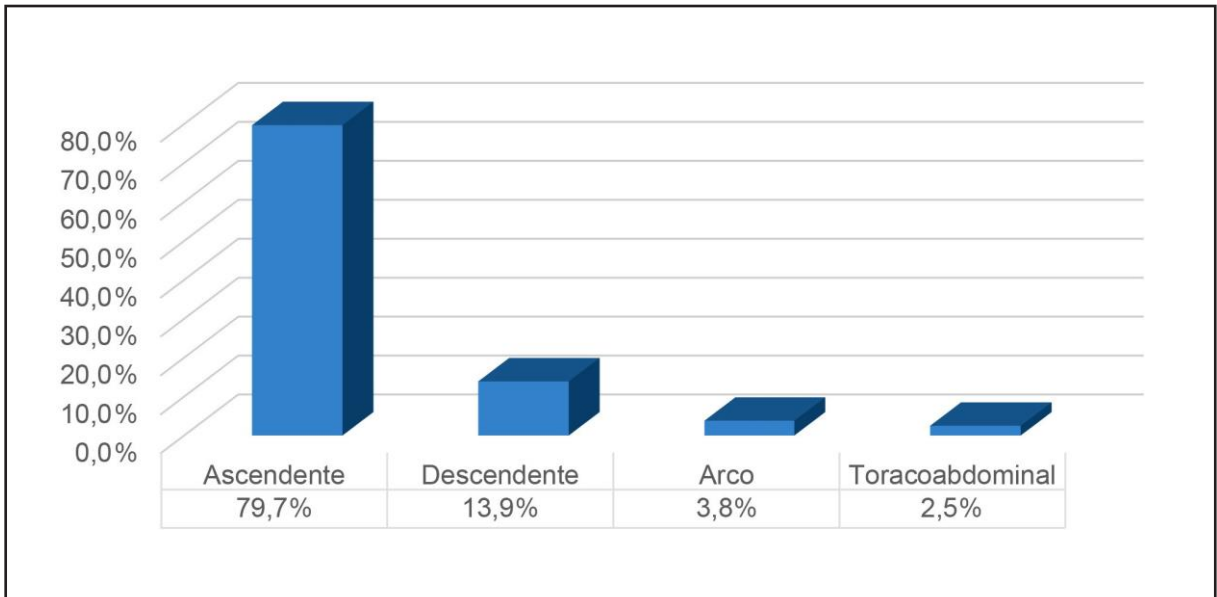


Figura 13: Porção aórtica mais acometida ao diagnóstico

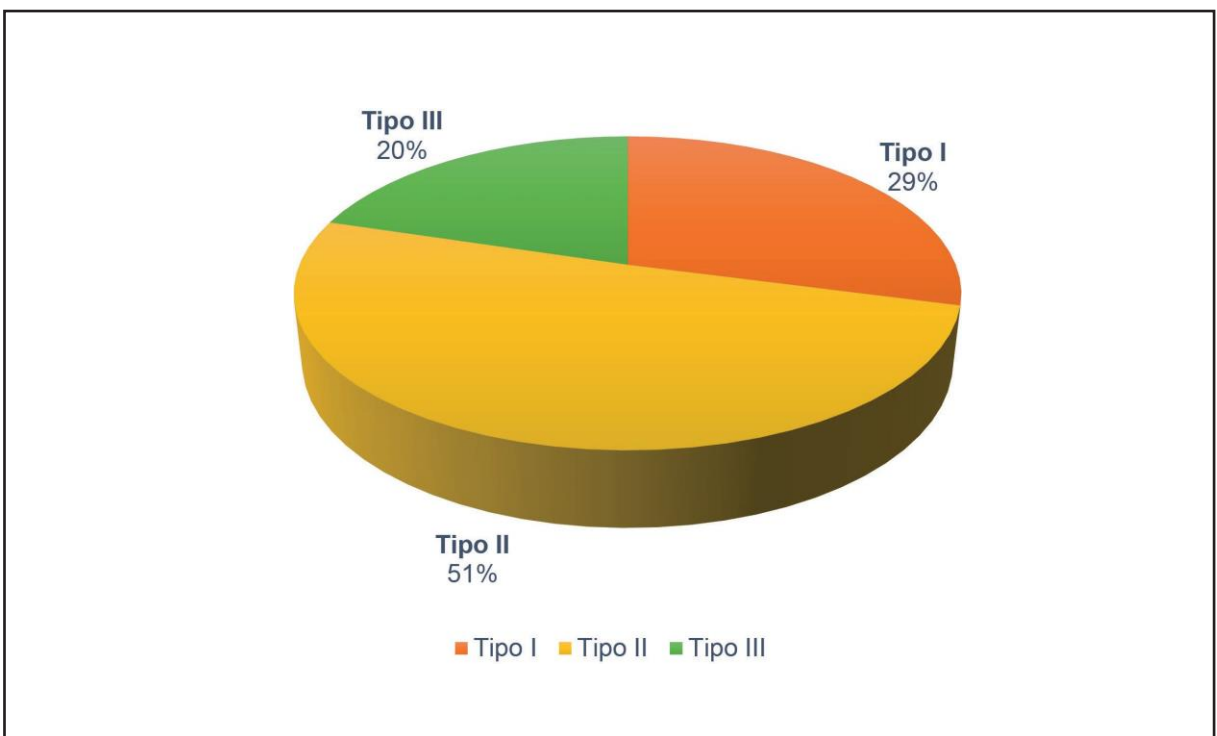


Figura 14: População estudada de acordo com a classificação de DeBakey

Desses pacientes, 72,2% tiveram indicação cirúrgica: 10,5% em caráter de emergência, 49,1% de urgência e 40,4% foram cirurgias eletivas. A abordagem mais utilizada foi a cirurgia aberta, realizada em 43 (75,4%) dos casos. Os demais pacientes foram submetidos à cirurgia endovascular 13 (22,8%) e 1 (1,8%) à cirurgia híbrida (Tabela 2).

Tabela 2: Indicação cirúrgica dos pacientes estudados e abordagem utilizada

Necessidade cirúrgica n (%)	57 (72,2)
Indicação cirúrgica n (%)	
Emergência	6 (10,5)
Urgência	28 (49,1)
Eletiva	23 (40,4)
Abordagem cirúrgica n (%)	
Aberta	43 (75,4)
Endovascular	13 (22,8)
Híbrida	1 (1,8)

Nota: valor de $p=0,214$

Quanto à presença de aneurisma e dissecção de aorta de acordo com a faixa etária, observou-se que o aumento da idade aumenta a incidência e a prevalência de aneurisma de aorta. Destaca-se ainda que a dissecção aórtica teve maior incidência a partir dos 40 anos, com 51,3% dos casos ocorrendo na faixa de 40-49 anos, e que houve baixa incidência de dissecção abaixo dos 40 anos, com p estatisticamente significativo (Tabela 3). A prevalência por sexo mostrou maior prevalência de aneurisma e dissecção nos homens (69,4%) do que nas mulheres (61,5%), com p não significativo ($p=0,214$) (Tabela 4).

Tabela 3: Diagnósticos principais da população estudada por faixa etária

Faixa etária (anos)	Diagnósticos principais		
	Aneurisma de aorta n (%)	Dissecção de aorta n (%)	Coarctação de aorta n (%)
0 – 29	6 (16,7)	1 (2,6)	2 (50,0)
30 – 39	5 (13,9)	2 (5,1)	2 (50,0)
40 – 49*	7 (19,4)	20 (51,3)	0 (0,0)
50 – 59	15 (41,7)	13 (33,3)	0 (0,0)
≥ 60	3 (8,3)	3 (7,7)	0 (0,0)
Total	36 (100,0)	39 (100,0)	4 (100,0)

Nota: $p=0,001^*$

Tabela 4: Diagnósticos principais da população estudada por sexo

Sexo	Diagnósticos principais		
	Aneurisma de aorta n (%)	Dissecção de aorta n (%)	Outros n (%)
Feminino	11 (30,6)	15 (38,5)	3 (75,0)
Masculino	25 (69,4)	24 (61,5)	1 (25,0)
Total	36 (100,0)	39 (100,0)	4 (100,0)

Nota: valor de $p=0,214$

Ao associar as síndromes aórticas agudas com outros fatores clínicos como, sexo, idade de apresentação da aortopatia, hipertensão arterial, história familiar, porção da aorta acometida, classificação de DeBakey e cirurgia, observou-se que pacientes que evoluíram com SAA estavam mais associados à classificação de DeBakey Tipo I, ou seja, toda a aorta era acometida (48,3% vs. 18,0%) e eram pacientes com mais indicação de cirurgia (89,7% vs. 62%), com $p<0,01$ (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5: Diagnóstico de SAA e categorização dos pacientes pela classificação de DeBakey

Classificação de DeBakey	SAA	
	Sim n (%)	Não n (%)
Tipo I	14 (48,3)	9 (18,0)
Tipo II	7 (24,1)	33 (66,0)
Tipo III	8 (27,6)	8 (16,0)
Total	29 (100,0)	50 (100,0)

Legenda: SAA – síndrome aórtica aguda

Nota: valor de $p<0,001$

Tabela 6: Diagnóstico de SAA e indicação cirúrgica dos pacientes estudados

Indicação cirúrgica	SAA	
	Sim	Não
Não	3 (10,3)	19 (38,0)
Sim	26 (89,7)	31 (62,0)
Total	29 (100,0)	50 (100,0)

Legenda: SAA – síndrome aórtica aguda

Nota: valor de $p=0,104$

Em seguida foram comparados os pacientes portadores de aneurisma de aorta com aqueles que evoluíram para dissecção aórtica. Observou-se que os pacientes

com dissecação, também estavam categorizados na classificação de DeBakey como tipo I, a porção ascendente da aorta era a mais acometida e tiveram mais indicação cirúrgica (Tabelas 7, 8 e 9).

Tabela 7: Diagnóstico de dissecação de aorta e categorização dos pacientes pela classificação de DeBakey

Classificação de DeBakey	Dissecação de aorta	
	Não n (%)	Sim n (%)
Tipo I	2 (5,6)	21 (48,8)*
Tipo II	31 (86,1)*	9 (20,9)
Tipo III	3 (8,3)	13 (30,2)
Total	36 (100,0)	43 (100,0)

Legenda: *valor de $p < 0,001$

Tabela 8: Diagnóstico de dissecação de aorta e porção aórtica acometida nos pacientes estudados

Porção aórtica acometida	Dissecação de aorta	
	Não n (%)	Sim n (%)
Arco	0 (0,0)	3 (7,0)
Ascendente	33 (91,7)	30 (69,8)
Descendente	2 (5,6)	9 (20,9)
Toracoabdominal	1 (2,8)	1 (2,3)
Total	36 (100,0)	43 (100,0)

Nota: valor de $p = 0,036$

Tabela 9: Diagnóstico de dissecação de aorta e indicação cirúrgica nos pacientes estudados

Indicação cirúrgica	Dissecação de aorta	
	Não n (%)	Sim n (%)
Não	18 (50,0)	4 (9,3)
Sim	18 (50,0)	39 (90,7)
Total	36 (100,0)	43 (100,0)

Nota: valor de $p < 0,001$

A curva de Kaplan-Meier evidencia que a maioria dos pacientes necessitou de cirurgia nos primeiros meses após o diagnóstico da doença. A média de dias em que 50% dos pacientes necessitaram de cirurgia foi 233 dias (Figura 15).

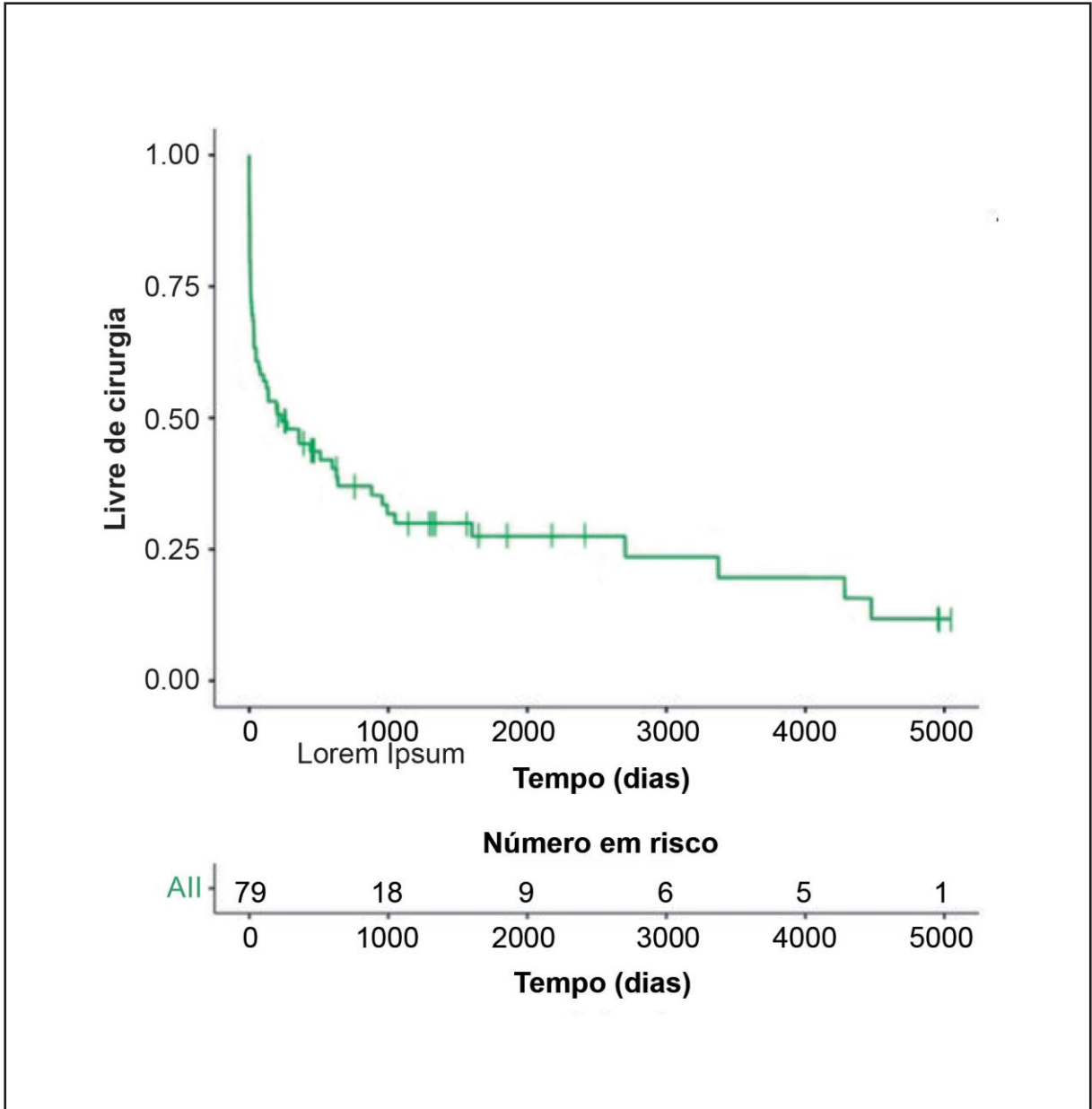


Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para o tempo livre de cirurgia

Nota: valor $p < 0,001$

6.2. Resultados da análise genética

Identificação das variantes por classificação

Foram analisados 79 pacientes com DAT síndrômicas e não síndrômicas. Todos os sujeitos com DAT não síndrômica e um caso suspeito da síndrome de Ehlers-Danlos (n=71) foram submetidos a estratégia de teste genético baseado no sequenciamento de nova geração dirigido (tNGS), no qual foi analisado um painel de genes prioritários para aortopatias.

Oitos sujeitos com diagnóstico clínico suspeito da SMF foram submetidos ao sequenciamento direto do gene FBN1 (APÊNDICE C). A análise dos achados moleculares identificou 42 variantes com frequência alélica na população (MAF) $<0,0005$ (prevalência da SMF) em 11 dos 15 genes sequenciados (tNGS + Sanger). Após a aplicação dos filtros de cobertura e frequência, nenhuma variante foi detectada nos genes EFEMP2, FOXE3, SMAD2, TGFBR1.

De acordo com a diretriz do *American College of Medical Genetics and Genomics/ Association of Molecular Pathology* (ACMG/AMP) para classificação de variantes, foram definidas 7 variantes patogênicas (VP), 4 variantes provavelmente patogênicas (VPP), 22 variantes de significado incerto (VSI) e 9 variantes provavelmente benignas (VPB) (Figura 16). Foram identificadas VP e VPP em 8 pacientes dos 71 sujeitos com aortopatias não sindrômicas, resultando no rendimento diagnóstico por tNGS das aortopatias isoladas de 11,26% (Figura 17).

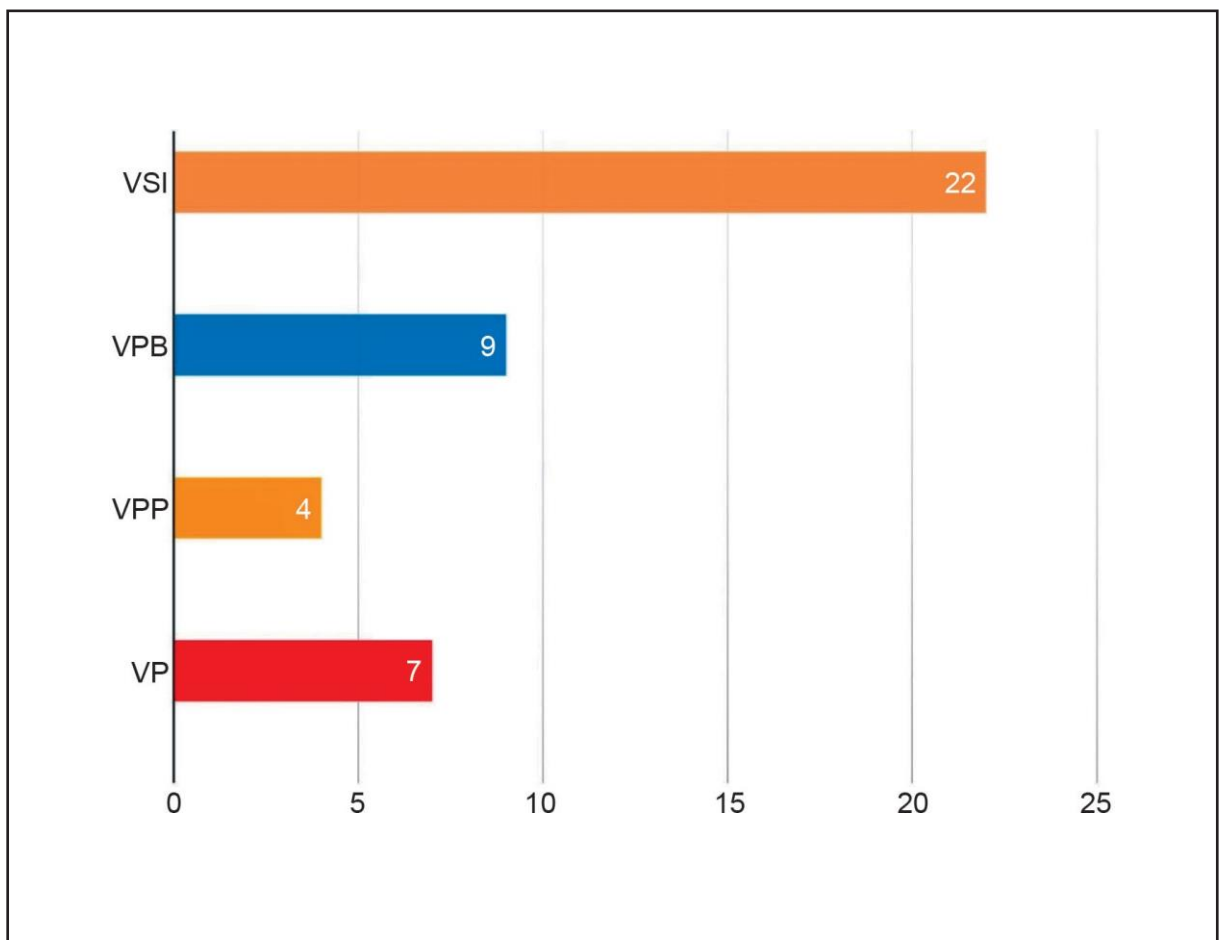


Figura 16: Classificação de variantes de acordo com a diretriz ACMG/AMP

Legenda: VP – variante patogênica; VPP – variante provavelmente patogênica; VSI – variante de significado incerto; VPB – variante provavelmente benigna; ACMG/AMP – *American College of Medical Genetics and Genomics/ Association of Molecular Pathology*

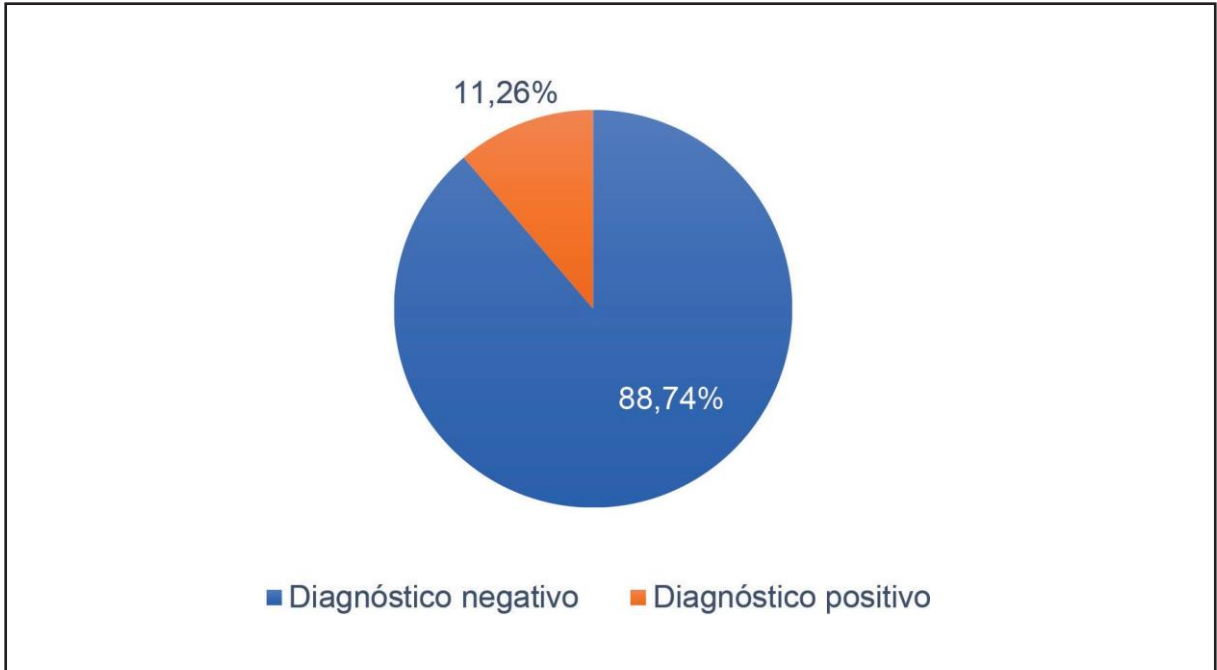


Figura 17: Rendimento do tNGS no diagnóstico molecular de aortopatias isoladas

Legenda: tNGS – sequenciamento de nova geração dirigido

Já o rendimento diagnóstico dos casos suspeitos de SMF pelo sequenciamento direto do gene da fibrilina-1 foi de 37,5%, onde foram identificadas em 3 pacientes com 2 VP e 1 VPP cada (Figura 18), sendo que um deles também apresentou uma VSI. As VP e VPP por sujeito da pesquisa, agrupando os dados de tNGS e sequenciamento direto estão apresentadas na Tabela 10. As VSI estão apresentadas na Tabela 11.

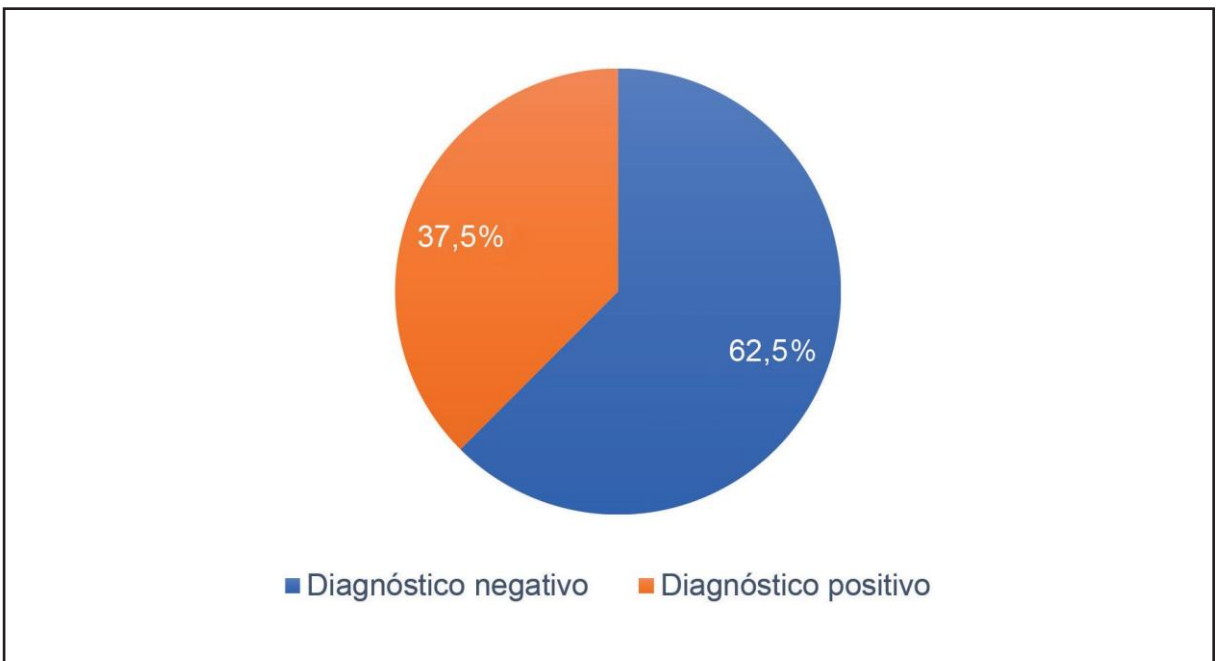


Figura 18: Rendimento do sequenciamento direto do gene FBN1 no diagnóstico molecular da SMF

Legenda: FBN1 – fibrilina-1; SMF – síndrome de Marfan

Tabela 10: Variantes patogênicas e provavelmente patogênicas

ID	Gene	Locus	Transcrito	Genótipo	Tipo	Alteração de Aminoácidos	Exon	dbSNP	ClinVar	MAF	Predição de impacto em sítio de splice (ASSP)*	M-CAP/CADD/PolyPhen-2 Score	Critérios ACMG	Classificação
AO38	TGFB2	chr1:218520231	NM_001135599	c.194_195insC	Ins-Frameshift	p.Glu66GlyfsTer79	1	NR	NR	NR	sem impacto	NA/NA	PVS1, PS3 [§] , PM2	VP
AO45'	FBN1	chr15:48808422	NM_000138.5	c.1285C>T	Nonsense	p.Arg429Ter	11	rs112645512	PTG	NR	sem impacto	NA/36/NA	PVS1, PS4 [†] , PM2, PP4	VP
AO55	ACTA2	chr10:90701540	NM_001613.4	c.454+1delG	Sítio de splice	p.?	5	NR	NR	NR	perda de SDC	NA/NA/NA	PVS1, PM2, PP3	VP
AO56	FBN1	chr15:48760294	NM_000138.5	c.4588C>T	Missense	p.Arg1530Cys	38	rs111401431	PTG/PV-PTG	NR	sem impacto	0.431/31/1.0	PS4_mod [†] , PM2, PP2, PP3	VPP
AO71'	FBN1	chr15:48734026	NM_000138.5	c.6055G>T	Nonsense	p.Glu2019Ter	50	NR	NR	NR	sem impacto	NA/47/NA	PVS1, PM2, PM6 [§] , PP4	VP
AO84	FBN1	chr15:48800778	NM_000138.5	c.1837+1G>C	Sítio de splice	p.?	15	NR	NR	NR	Perda de SDC	NA/34/NA	PVS1, PM2, PP3	VP
AO86	TGFBR2	chr3:30715721	NM_001024847.2	c.1454G>A	Missense	p.Arg485His	6	rs104893816	PTG	0.000004	sem impacto	0.328/32/1.0	PS4 [†] , PM1, PM2, PP1, PP3	VP
AO87'	FBN1	chr15:48707853	NM_000138.5	c.7929_7930delTG	Del-Frameshift	p.Ser2643ArgfsTer8	64	NR	NR	NR	sem impacto	NA/NA/NA	PVS1, PM2	VPP
AO92	MYLK	chr3:123357030	NM_053025.4	c.4848delG	Del-Frameshift	p.Ser1617LeufsTer2	29	NR	NR	NR	sem impacto	NA/NA/NA	PVS1, PM2	VPP
AO94'	FBN1	chr15:48802276	NM_000138.5	c.1679G>T	Missense	p.Gly560Val	14	rs1555400052	PTG/PV-PTG	NR	sem impacto	0.823/26.4/1.0	PM2, PM5, PP2, PP3, PP4	VPP
AO99	SMAD3	chr15:67477063	NM_005902.4	c.872-2A>G	Sítio de splice	p.?	7	NR	NR	NR	Perda de SAC	NA/33/NA	PVS1, PM2, PP3	VP

Legenda: ACMG – Colégio Americano de Genômica e Genética Médica; NA – não aplicável; ID – código de identificação do sujeito; MAF – frequência do alelo menor; NR – não reportada; VP – variante patogênica; VPP – variante provavelmente patogênica; SAC – sítio acceptor crítico; SDC – sítio doador crítico

Notas:

'Análise por sequenciamento direto do gene FBN1

*<http://wangcomputing.com/assp/index.html>

§22772368 - Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm.

†Variante associada à SMF com 5 index em 4 artigos diferentes (PMID: 14695540, 17627385, 17663468, 11700157)

Tabela 11: Variantes de significado incerto

ID	Gene	Locus	Transcrito	Genótipo	Tipo	Alteração de aminoácidos	Exon	dbSNP	ClinVar	MAF gnomAD	Predição de impacto em sítio de splice (ASSP)†	M-CAP/CADD/PolyPhen-2 Score	Crterios ACMG	Classificação
AO12	PRKG1	chr10:53814273	NM_006258.4	c.792C>T	Sinônima	p.Ile264=	6	rs1165873275	NR	0.000003983	sem impacto	NA/13,72/NA	PM2, BP4, BP7	VSI
AO32	TGFB2	chr1:218519941	NM_001135599.3	c.-97delA	Desconhecido	p.?	1	NR	NR	NR	sem impacto	NA/NA/NA	PM2	VSI
AO37	FBN1	chr15:48703095	NM_000138.5	c.*92T>C	Desconhecido	p.?	66	rs1038325459	NR	NR	perda de SDC	NA/16,04/NA	PM2	VSI
AO40	MYH11	chr16:15815483	NM_001040114.1	c.4395C>G	Sinônima	p.Ala1465=	33	NR	NR	NR	sem impacto	NA/0.476/NA	PM2, BP4, BP7	VSI
AO42	FBN1	chr15:48800844	NM_000138.5	c.1772A>G	Missense	p.Asp591Gly	15	rs1380921125	NR	0.000003980	perda de SDC	0.115/25.6/0,94	PM2, PP3	VSI
AO44	MYLK	chr3:123471182	NM_053025.4	c.369A>T	Sinônima	p.Val123=	5	rs746517311	PB	0.000003982	sem impacto	NA/11,53/NA	PM2, BP4, BP7	VSI
AO45'	FBN1	chr15:48787450	NM_000138.5	c.2547C>G	Missense	p.Ile849Met	22	rs778258207	VSI	0.00003581	sem impacto	0.057/18.29/0.794	BP5	VSI
AO48	FBN1	chr15:48808442	NM_000138.5	c.1265G>A	Missense	p.Gly422Glu	11	rs139968089	PB/VSI	0.00008139	sem impacto	0.068/23.9/0.522	BS1§	VSI
	PRKG1	chr10:52834365	NM_006258.4	c.15G>T	Sinônima	p.Arg5=	1	rs148780812	PB	0.00004617	perda de SDC	NA/13.91/NA	BS1§	VSI
AO55	MYH11	chr16:15810999	NM_001040114.1	c.5523C>T	Sinônima	p.Ala1841=	39	NR	NR	NR	perda de SDC	NA/13.69/NA	PM2	VSI
AO58	COL3A1	chr2:189856420	NM_000090.4	c.923G>A	Missense	p.Arg308Gln	13	rs753589858	VSI	0.00001592	sem impacto	0.169/29.9/0.933	PP2, PP3	VSI
AO60	MYLK	chr3:123348391	NM_053025.4	c.5044G>A	Missense	p.Asp1682Asn	30	rs140456660	VUS	0.00001591	sem impacto	0.023/32/0.998	PP2	VSI
AO69	MFAP5	chr12:8800764	NM_003480.4	c.444delT	Deleção-Frameshift	p.Arg149GlyfsTer28	10	rs756582294	NR	0.00002388	sem impacto	NA/NA/NA	PM2, BS1§	VSI
AO72	PRKG1	chr10:53814271	NM_006258.4	c.790A>G	Missense	p.Ile264Val	6	rs56082459	VSI	0.00009559	sem impacto	0.034/22.2/0.134	BS1§	VSI
AO83	FBN1	chr15:48714264	NM_000138.5	c.7455T>G	Missense	p.Asp2485Glu	61	rs377272529	VSI	0.00004603	sem impacto	0.516 /25.1/0,207	PM2, BS1§	VSI
AO85	ACTA2	chr10:90697867	NM_001613.4	c.941G>A	Missense	p.Arg314Gln	8	rs1415888089	VSI	NR	sem impacto	0.876/32/1.00	PM2, PP3	VSI
AO88	FBN1	chr15:48762926	NM_000138.5	c.4364T>G	Missense	p.Ile1455Ser	36	rs397515807	PP/VSI	0.000003980	perda de SAC	0.569/26/0.761	PM2, PP2	VSI
	LOX	chr5:121412658	NM_002317.7	c.670G>C	Missense	p.Ala224Pro	2	rs1282574280	NR	NR	sem impacto	0.042/32/0.968	PM2, PP3	VSI
AO95	MYLK	chr3:123427680	NM_053025.4	c.2005T>G	Missense	p.Phe669Val	15	rs755957947	NR	0.00004596	sem impacto	0.034/24.4/ 0.679	BS1§, PP2,	VSI
AO96	FBN1	chr15:48725102	NM_000138.5	c.6700G>A	Missense	p.Val2234Met	55	rs112084407	PB	0.0007400	sem impacto	0.133/15,60/0,121	BS1§, BS2	VSI
AO99	TGFB2	chr1:218607783	NM_001135599.3	c.831A>G	Sinônima	p.Arg277=	5	rs147960792	PB	0.00009245	Perda de SDC/ Ganho de SDC	NA/15.21/NA	BS1§	VSI
AO100	TGFB2	chr1:218609330	NM_001135599.3	c.857C>T	Missense	p.Thr286Ile	6	rs373352179	VSI	0.00002412	Perda de SAC	0.008/22.2/0,002	BS1§	VSI

Legenda: ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics; NA - não aplicável; ID – código de identificação do sujeito; MAF – frequência do alelo menor; NR – não reportada; PB – provavelmente benigna; SAC – sítio acceptor crítico; SDC – sítio doador crítico; VSI – variante de significado incerto

Notas:

#Pais não portadores da variante, mas sem confirmação de paternidade

Variante c.1837+1G>A encontrada em SMF (PMID: 15241795); variante c.1837+1G>T encontrada em fibrillinopathy não classificada (PMID: 19293843)

*Variante reportada em diversas pessoas com aortopatias (PMID: 16027248, 16885183, 25644172, 27508510, 23884466, 18852674)

†Variante reportada em diversas pessoas com SMF (PMID: 12402346, 18435798, 16835936, 27234404, 19618372)

Limiar de patogenicidade dos preditores in silico: Polyphen-2 >0,8, CADD >20, M-CAP >0,025

‡Análise por sequenciamento direto do gene FBN1

§ <http://wangcomputing.com/assp/index.html>

¶ frequência >0,0005 em subpopulações no gnomAD.

Limiar de patogenicidade dos preditores in silico: Polyphen-2 >0,8, CADD >20, M-CAP >0,025

Das 11 VP/VPP, 4 já foram reportadas no banco de variantes curtas do NCBI (dbSNP) e no ClinVar com concordância do significado clínico. As outras 7 variantes são novas e não foram ainda descritas/reportadas, conforme apresentado na Tabela 11. A maioria das VP/VPP foi detectada no gene FBN1 (6 variantes), seguido de uma variante VP/VPP detectada em cada um dos outros genes: ACTA2, TGFβ2, TGFβ2R, MYLK e SMAD3.

Já das 22 variantes VSI, 4 variantes foram novas e 18 variantes já relatadas no ClinVar ou gnomAD, sendo uma dessas com suspeita de provavelmente patogênica no gene FBN1 pelo ClinVar. A maioria VSI foi identificada nos genes FBN1 (n=6) e MYLK (n=5), seguido de 3 PRKG1, 2 MYH11, 2 TGFβ2 e 1 variante nos demais genes: COL3A1, MFAP5, ACTA 2 e LOX, conforme apresentado na Tabela 11.

Variantes identificadas nos pacientes

Foram identificadas variantes reportáveis (VP/VPP/VSI) em 28 (35,44%) indivíduos. Alguns pacientes carregam mais de uma VP, VPP ou VSI, que explicam a diferença entre o número de variantes e o número de pacientes com variantes reportáveis. A distribuição das variantes está apresentada nas Tabelas 10 e 11.

Avaliando de maneira global a clínica dos pacientes que carregam a VP/VPP, observa-se que a média de idade dos pacientes ao diagnóstico inicial foi 39,2±13,2 anos, sendo 63,4% do sexo masculino e 36,4% do sexo feminino, com distribuição semelhante da cor da pele: 36,4% pretos, 36,4% brancos e 27,4% pardos. As comorbidades apresentadas foram: 72,7% hipertensos, 63,6% ex-tabagistas e 9,1% diabéticos. Nenhum paciente apresentava história de doença aterosclerótica associada, como doença carotídea, DAC, AVC ou DAOP. Destaca-se que 45,5% dos pacientes tinham história familiar positiva para aortopatia, sendo 80% dos casos com morte causada pela doença.

O diagnóstico principal foi dissecação de aorta (63,8%), com diâmetro médio inicial de apresentação 6,56±2,57 cm. A porção da aorta mais acometida foi a ascendente (72,7%); 45,5% dos pacientes tiveram síndrome aórtica aguda com apresentação inicial e apenas 18,2% eram assintomáticos. A indicação cirúrgica foi necessária em 81,8% dos pacientes, sendo a maioria de urgência/ emergência (88,9%).

Nesses pacientes, as variantes patogênicas/ provavelmente patogênicas foram encontradas em 6 dos 15 genes estudados, com mutações de padrão variado, que serão apresentados a seguir:

FBN1

A maioria das VP/VPP foram encontradas no gene FBN1 (Figura 19), sendo 4 variantes de truncamento, que geram um códon de terminação precoce, e duas missenses c.1679G>T (p.Gly560Val) e c.4588C>T (p.Arg1530Cys). As variantes de

truncamento são 2 nonsense c.1285C>T (p.Arg429Ter) e c.6055G>T (p.Glu2019Ter), uma deleção/frameshift c.7929_7930delTG (p.Ser2643ArgfsTer8) e uma que afeta o sítio canônico de splice c.1837+1G>C.

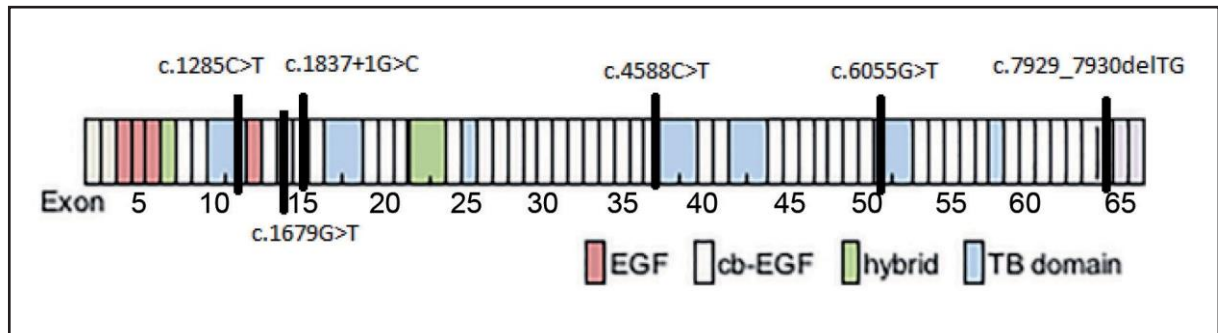


Figura 19: Estrutura do gene FBN1 representando os respectivos domínios da proteína fibrilina-1

Nota: As seis VP/VPP identificadas no gene FBN1 estão representadas.

Legenda: EGF – domínios semelhantes ao fator de crescimento epidérmico; cb-EGF – domínios do tipo EGF com um domínio de ligação ao cálcio; TB domain – domínios semelhantes a proteínas de ligação a TGF- β ; Hybrid – híbrido contendo características dos domínios TB e cb-EGF

Pela análise desses pacientes observou-se que em 4 deles (AO45, AO71, AO87 e AO94) havia suspeita clínica de SMF, a qual foi confirmada pela investigação do gene FBN1. Os outros 2 pacientes (AO56 e AO84) eram suspeitos de DAT não sindrômicas: o AO56 carrega uma variante heterozigótica que tem sido associada à SMF em estudos prévios, porém não apresentou características sistêmicas de SMF; e o paciente AO84 também não apresentou características clínicas da síndrome.

Quando avaliados clinicamente esses 6 pacientes com mutação FBN1, observou-se que a média de idade dos pacientes ao diagnóstico inicial da doença era $34,8 \pm 14,1$ anos; 66,7% do sexo masculino e 66,7% com história familiar positiva. O diagnóstico principal dos pacientes foi dissecação de aorta (80,0%), sendo a apresentação clínica inicial de síndrome aórtica aguda em 50,0% deles. Todos os pacientes tiveram a aorta ascendente como segmento principal acometido, e 5 deles precisaram de cirurgia, sendo todas de caráter de urgência/ emergência, com diâmetro inicial médio da aorta de $5,63 \pm 1,95$ cm.

Além disso, foram encontrados 7 VSI no gene FBN1, sendo 6 missenses: p.Gly422Glu, p.Asp591Gly, p.Ile849Met, p.Ile1455Ser, p.Val2234Met e p.Asp2485Glu e uma variante na região não traduzida 3' (UTR-3') c.*92T>C. Essas variantes ou não cumpriram os critérios de patogenicidade/benignidade suficientes ou atenderam a ambos os critérios. Apenas a variante p.Ile849Met foi detectada em um indivíduo (AO45), no qual uma VP já tinha sido identificada. As outras foram detectadas sozinhas

ou junto com outra VSI (AO48, AO88) (Tabela 11). Dos pacientes VSI, 2 tiveram como apresentação diagnóstica aneurisma de aorta e 4 deles dissecção de aorta; 5 deles tiveram indicação cirúrgica e apenas 2 tiveram história familiar de aortopatia.

ACTA2

A mutação no gene ACTA2 foi no sítio de splice c.454+1delG, que resultou na perda do sítio doador canônico, foi classificada como patogênica. Tal variante nunca foi reportada em qualquer banco de dados pesquisado ou publicação, o que a caracteriza como uma variante nova. A VP foi carregada por um paciente AO55, sexo feminino, com diagnóstico da doença aos 45 anos, apresentação inicial de síndrome aórtica aguda, dissecção aórtica de DeBakey tipo III, sem indicação cirúrgica, maior diâmetro da apresentação de 3,4 cm, com história familiar negativa.

TGFβ2 e TGFβR2

A VP no gene TGFβ2 foi uma inserção de uma citosina no exon 1 (c.194_195insC), causando alteração no quadro de leitura do transcrito (frameshift), o que modifica a sequência polipeptídica e gera um códon de terminação prematuro (p.Glu66GlyfsTer79). Trata-se de uma variante nova que não está relatada em qualquer banco ou publicação, e cujo mecanismo patogênico se dá por perda de função da proteína. O indivíduo com essa variante foi diagnosticado aos 35 anos, assintomático, com aneurisma de aorta descendente, maior diâmetro de apresentação 9,1 cm, indicação cirúrgica e história familiar negativa.

Já a VP no gene TGFβR2 foi do tipo missense (p.Arg485His), já reportada no ClinVar como patogênica e em diversas pessoas com aortopatias (PMID: 16027248, 16885183, 25644172, 27508510, 23884466, 18852674). Paciente masculino, assintomático, com história familiar positiva com óbito por aortopatia, foi diagnosticado aos 48 anos com síndrome aórtica aguda, com necessidade de duas abordagens cirúrgicas abertas de urgência, na porção descendente e arco, sendo o maior diâmetro de apresentação em aorta descendente de 10,7 cm.

MYLK

A mutação no gene MYLK foi do tipo frameshift – deleção c.4848delG, ausente dos bancos de variantes, cumpre os critérios de uma variante nova provavelmente patogênica. Paciente com essa variante é do sexo masculino, com história familiar negativa e teve o diagnóstico aos 60 anos, com apresentação inicial com SAA (dissecção aórtica de DeBakey tipo I), com indicação cirúrgica de emergência e diâmetro de apresentação da aorta ascendente de 7,3 cm.

SMAD3

Esse gene se encontra no grupo de genes recentes, diagnosticados como associados a doenças da aorta torácica hereditária. Foi isolada uma mutação no sítio de splice c.872-2A>G, classificada como patogênica, que leva à perda de sítio aceptor canônico, sendo considerada uma variante nova. Paciente masculino, diagnóstico precoce aos 35 anos, sintomático, apresentação inicial com aneurisma de aorta ascendente, diâmetro 5,1 cm, com indicação cirúrgica.

Variantes de significado incerto

Ao avaliar as VSI, observa-se que elas foram isoladas em 9 dos 15 genes avaliados (FBN1, MYLK, PRKG1, MYH11, TGF β 2, COL3A1, MFAP5, ACTA 2 e LOX). Foram observadas mutações do tipo: missense (n=15), sinônima (n=6), frameshift - deleção (n=1) e desconhecida (n=1). Das 22 variantes VSI, 4 variantes foram novas e 18 variantes já relatadas no ClinVar ou gnomAD, sendo uma dessas com suspeita de provavelmente patogênica no gene FBN1 e 7 dessas com suspeita de provavelmente benigna pelo ClinVar.

Analisando o fenótipo desses pacientes, observa-se que a média de idade ao diagnóstico inicial foi $46,05 \pm 10,74$ anos, 66,7% do sexo masculino, 55,6% brancos, 5,6% pretos e 38,8% pardos. Das comorbidades apresentadas, 77,8% eram hipertensos, 22,2% ex-tabagistas e apenas 10% diabéticos. Quando se avaliou a presença de doenças ateroscleróticas, nenhum paciente tinha coronariopatia, doença arterial obstrutiva periférica ou doença carotídea; apenas em 1 paciente havia relato de doença cerebrovascular (AVC isquêmico prévio relacionado com fibrilação atrial). Vale ressaltar que, desses pacientes que apresentavam VSI, 33,3% tinham o diagnóstico de valva aórtica bicúspide e 38,8% apresentavam história familiar positiva para aortopatia, sendo mais da metade desses com morte relacionada à doença (57,14%).

O diagnóstico principal inicial foi aneurisma de aorta (55,6%) seguido de 44,4% de dissecção aórtica; desses, apenas 33,0% eram assintomáticos. Quando se avaliou a apresentação clínica inicial, 22,2% tinham síndrome aórtica aguda, todos tiveram o acometimento da aorta ascendente e 61,1% necessitaram de cirurgia, com o diâmetro médio inicial de apresentação de $5,7 \pm 1,33$ cm.

Correlacionando fenótipo e genótipo

Foram avaliados os perfis clínicos e genéticos dos 79 pacientes, e comparados o fenótipo dos pacientes com variantes patogênicas e provavelmente patogênicas

(Com VP/VPP) com os pacientes que não identificaram essas variantes (Sem VP/VPP). Observou-se que a média de idade na apresentação clínica nos pacientes com VP/VPP foi de $39,2 \pm 13,2$ anos quando comparados com os pacientes sem VP/VPP que foi de $45,46 \pm 14,39$ anos e com a média do maior diâmetro na apresentação clínica nos pacientes com as variantes patogênicas ($6,56 \pm 2,3$ cm vs. $5,6 \pm 1,5$ cm), ambos com p não estatisticamente significativo (Tabela 12).

Tabela 12: Apresentação clínica inicial dos pacientes com variantes patogênicas e não patogênicas

	Sem VP/VPP (n=68) (média±DP)	Com VP/VPP (n=11) (média±DP)
Idade de ap. (anos)	$45,46 \pm 14,39$	$39,2 \pm 13,2$
DMA (cm)	$5,66 \pm 1,5$	$6,56 \pm 2,3$

Legenda: Idade de ap. – idade do paciente na apresentação clínica da doença (p=0,239); DMA – diâmetro máximo da aorta na apresentação clínica inicial (p=0,07); DP – desvio-padrão

Quando avaliadas as características clínicas da população com VP/VPP e sem VP/VPP, observou-se que em ambos os grupos a maioria é do sexo masculino (63,6% vs. 63,2%), hipertensos (72,7% vs. 86,8%) e ex-tabagistas (63,6% vs. 46,3%). Não houve diferença significativa entre os grupos quando se avaliou a prevalência de pacientes com diabetes (9,1% vs. 8,8%), doença renal crônica (9,1% vs. 7,4%), obesidade (0,0% vs. 10,4%), DAC (0,0% vs. 5,9%), AVC (0,0% vs. 9,0%), FA (0,0% vs. 10,6%), DAOP (0,0% vs. 4,5%), doença carotídea (0,0% vs. 2,9% e VAB (0,0% vs. 22,4%).

Em relação à cor da pele, observou-se que nos pacientes com variantes patogênicas, 36,4% eram pretos, 36,4% eram brancos e 27,3% pardos. Já no grupo sem VP/VPP, 54,4% eram brancos, 35,3% pardos e a minoria pretos (10,3%).

Houve diferença estatisticamente significativa nos pacientes com insuficiência aórtica, observados predominantemente no grupo sem VP/VPP (42,4%). Quando se avaliou a história familiar de aortopatia, o percentual foi semelhante nos dois grupos: com VP/VPP (45,5%) e sem VP/VPP (35,8%), porém o grupo com VP/VPP apresentou 80,0% dos casos com morte relacionada à DAT, e a sem VP/VPP 62,5% dos casos (Tabela 13).

Em ambos os grupos – com VP/VPP e sem VP/VPP - a maioria dos pacientes necessitou de cirurgia (81,8% e 70,6%, respectivamente), prevalecendo a cirurgia de emergência/ urgência (88,9% vs. 54,1%) e a cirurgia aberta (88,9% vs. 72,9%) (Tabelas 14,15 e 16).

Tabela 13: Características clínicas dos pacientes associadas ao perfil genético

Perfil genético			
Características	Sem VP/VPP (n=68) n (%)	Com VP/VPP (n=11) n (%)	p
Sexo			
Masculino	43 (63,2)	7 (63,6)	1,0
Feminino	25 (36,8)	4 (36,4)	
Cor da pele			
Brancos	37 (54,4)	4 (36,4)	0,07
Pardos	24 (35,3)	3 (27,3)	
Pretos	7 (10,3)	4 (36,4)	
Hipertensão	59 (86,8)	8 (72,7)	0,35
Diabetes	6 (8,8)	6 (9,1)	1,0
Dislipidemia	29 (42,6)	2 (18,2)	0,18
DRC	5 (7,4)	1 (9,1)	1,0
Tabagista	31 (46,3)	7 (63,6)	0,50
DPOC	4 (5,9)	0 (0,0)	1,0
Obesidade	7 (10,4)	0 (0,0)	0,58
DAC	4 (5,9)	0 (0,0)	1,0
AVC	6 (9,0)	0 (0,0)	0,58
FA	7 (10,6)	0 (0,0)	0,25
DAOP	3 (4,5)	0 (0,0)	1,0
Doença carotídea	2 (2,9)	0 (0,0)	1,0
VAB	15 (22,4)	0 (0,0)	0,11
História familiar	24 (35,8)	5 (45,5)	0,73
Morte relacionada	15 (62,5)	4 (80,0)	0,63
Insuficiência aórtica	28 (42,4)	1 (9,1)	0,04

Legenda: DRC – doença renal crônica; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; DAC – doença arterial coronariana; AVC – acidente vascular cerebral; FA – fibrilação atrial; DAOP – doença arterial obstrutiva periférica; VAB – valva aórtica bicúspide

Tabela 14: Indicação cirúrgica e o perfil genético dos pacientes estudados

Indicação cirúrgica	Perfil genético	
	Sem VP/VPP n (%)	Com VP/VPP n (%)
Não	20 (29,4)	2 (18,2)
Sim	48 (70,6)	9 (81,8)
Total	68 (100,0)	11 (100,0)

Nota: valor p=0,718

Tabela 15: Urgência cirúrgica e o perfil genético dos pacientes estudados

Urgência cirúrgica	Perfil genético	
	Sem VP/VPP n (%)	Com VP/VPP n (%)
Eletiva	22 (45,8)	1 (11,1)
Emergência	4 (8,3)	2 (22,2)
Urgência	22 (45,8)	6 (66,7)
Total	48 (100,0)	9 (100,0)

Nota: valor de $p=0,09$

Tabela 16: Abordagem cirúrgica e o perfil genético dos pacientes estudados

Abordagem cirúrgica	Perfil genético	
	Sem VP/VPP n (%)	Com VP/VPP n (%)
Aberta	35 (72,9)	8 (88,9)
Endovascular	12 (25,0)	1 (11,1)
Híbrida	1 (2,1)	0 (0,0)
Total	48 (100,0)	9 (100,0)

Nota: valor de $p=0,72$

O diagnóstico principal de dissecção de aorta foi observado em 63,6% dos pacientes no grupo patogênico, enquanto o de aneurisma de aorta foi 27,3%. Já no grupo sem VP/VPP, a proporção foi bem semelhante: 47,1% de dissecção de aorta e 48,5% de aneurisma de aorta, sem significado estatístico (Tabela 17).

Tabela 17: Diagnósticos principais e o perfil genético dos pacientes estudados

Diagnósticos principais	Perfil genético	
	Sem VP/VPP n (%)	Com VP/VPP n (%)
Aneurisma de aorta	33 (48,5)	3 (27,3)
Dissecção de aorta	32 (47,1)	7 (63,6)
Coarctação de aorta	3 (4,4)	1 (9,1)
Total	68 (100,0)	11 (100,0)

Nota: valor de $p=0,312$

A porção da aorta mais acometida, em ambos os grupos foi a ascendente (72,7% no grupo com VP/VPP e 80,9% no grupo sem VP/VPP), com classificação

de DeBakey tipo II predominando em ambos (com VP/VPP 45,5% e sem VP/VPP 51,5%), com p não significativo. Já a síndrome aórtica aguda foi observada em 45,5% no grupo com VP/VPP e 35,8% no sem VP/VPP, sem significado estatístico (Tabelas 18, 19, 20 e 21).

Tabela 18: Porção da aorta mais acometida e o perfil genético dos pacientes estudados

Porção da aorta acometida	Perfil genético	
	Sem VP/VPP n (%)	Com VP/VPP n (%)
Arco	2 (2,9)	1 (9,1)
Ascendente	55 (80,9)	8 (72,7)
Descendente	10 (14,7)	1 (9,1)
Toracoabdominal	1 (1,5)	1 (9,1)
Total	68 (100,0)	11 (100,0)

Nota: valor de $p=0,22$

Tabela 19: Classificação de DeBakey e o perfil genético dos pacientes estudados

Classificação de DeBakey	Perfil genético	
	Sem VP/VPP n (%)	Com VP/VPP n (%)
Tipo I	20 (29,4)	3 (27,3)
Tipo II	35 (51,5)	5 (45,5)
Tipo III	13 (19,1)	3 (27,3)
Total	68 (100,0)	11 (100,0)

Nota: valor de $p=0,82$

Tabela 20: Apresentação clínica e o perfil genético dos pacientes estudados

Apresentação clínica	Perfil genético	
	Sem VP/VPP n (%)	Com VP/VPP n (%)
Assintomático	21 (30,9)	3 (27,3)
Sintomático	22 (32,3)	3 (27,3)
Síndrome aórtica aguda	24 (35,3)	5 (45,4)
Rotura	1 (1,5)	0 (0,0)
Total	68 (100,0)	11 (100,0)

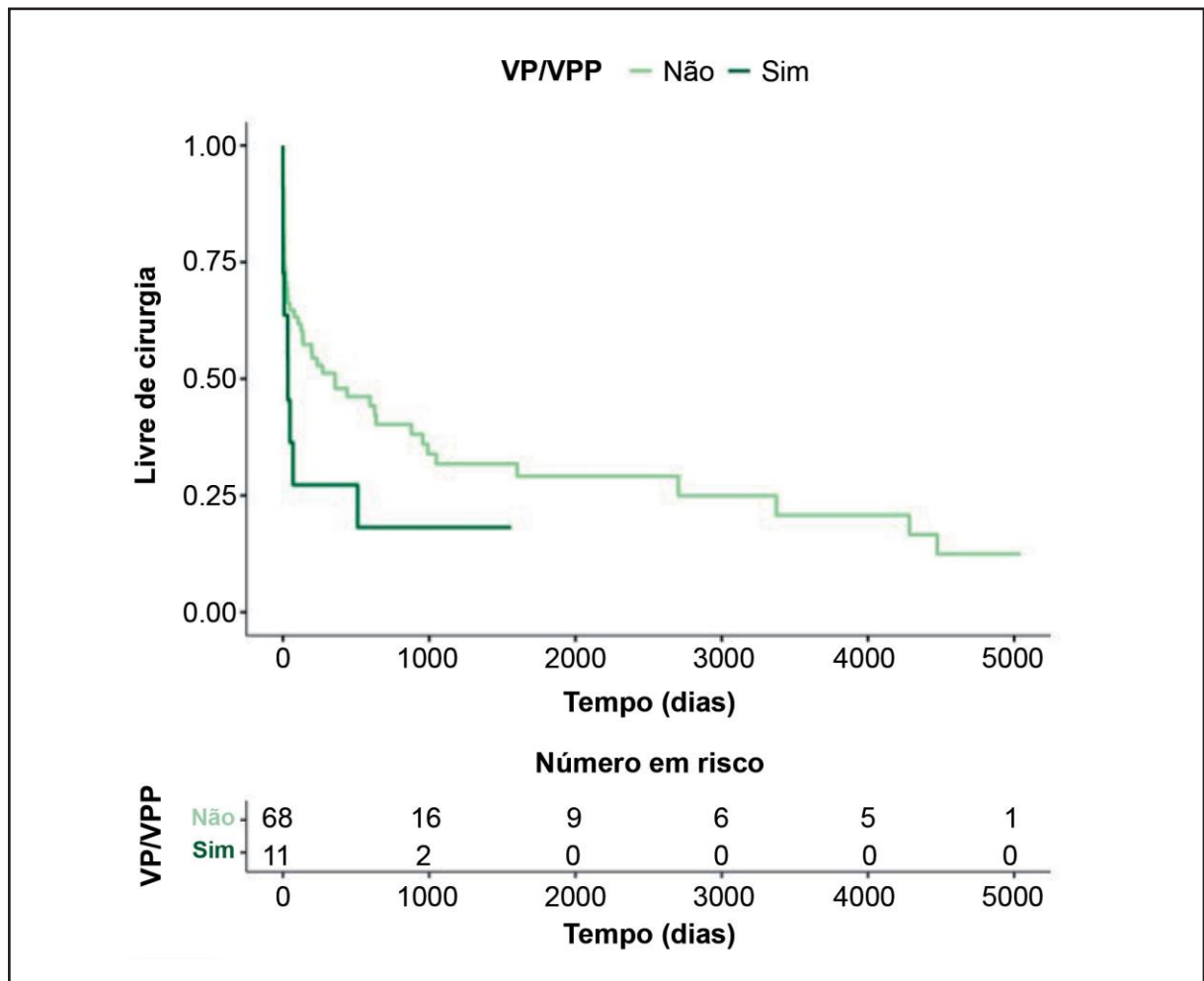
Nota: valor de $p=0,49$

Tabela 21: Média de dias estimados livre de cirurgia e o perfil genético dos pacientes estudados

Perfil genético	Média (dias)	Inferior (dias)
Sem VP/VPP	357	124
Com VP/VPP	34	8

Nota: valor de $p=0,129$

Ao comparar a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para necessidade de cirurgia nos grupos com VP/VPP e sem VP/VPP, observou-se que em ambos os grupos houve necessidade de cirurgia nos primeiros meses do diagnóstico da doença, com média de 34 dias para o grupo com VP/VPP e 357 dias para o grupo sem VP/VPP, sem diferença significativa (Tabela 21 e Figura 20).

**Figura 20:** Curva de Kaplan-Meier livre de cirurgia associado ao perfil genético dos pacientes estudados

Nota: valor de $p=0,129$

7. DISCUSSÃO

Por serem doenças silenciosas e de alta morbimortalidade, o diagnóstico e a intervenção precoce das DAT podem salvar vidas.^{115,116} Portanto, o *screening* genético se torna uma ferramenta importante para a identificação precoce e o seguimento e a monitorização dos pacientes de alto risco, além de definição de conduta.¹¹⁶

Neste estudo foi selecionada uma população com idade ao diagnóstico da DAT ≤ 60 anos, por ser uma faixa etária com maior risco de DAT-H. Observou-se uma média de idade de apresentação clínica precoce aos 44,5 anos, predomínio do sexo masculino (63,3%) e de cor da pele branca (51,9%), condizente com o perfil observado em outros estudos.^{24,69,117} As comorbidades mais prevalentes foram: hipertensão (84,8%), tabagismo (48,8%) e dislipidemia (39,2%), com uma baixa prevalência de doenças relacionadas à aterosclerose, como doença coronariana, DAOP, AVC, entre outras, diminuindo assim a possibilidade de que este seja o mecanismo fisiopatológico nessa população.

Observou-se ainda que 10,4% dos pacientes eram sindrômicos (síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos), acima do que é descrito em literatura para DAT-sindrômicas (5%). Isso pode estar relacionado aos critérios de elegibilidade do presente estudo, principalmente a idade e o fenótipo grave, que contribuíram para o aumento dessa prevalência.⁷ O mesmo padrão foi observado nas anomalias congênitas que estavam presentes em 24,7% da população: 19,5% valva aórtica bicúspide e 5,2% coarctação de aorta.⁹ Na literatura as DAT-NS familiares compreendem 21% de todos os casos de DAT, semelhante ao encontrado neste estudo que foi 26,5% de história familiar nos pacientes com DAT isoladas.²⁴

Quanto ao diagnóstico clínico principal, observou-se que 49,4% dos pacientes tinham dissecção aórtica: 37,2% apresentavam SAA e 44,4% apresentavam insuficiência aórtica grave, o que mostra maior gravidade e risco de morbimortalidade desta população. A faixa etária de maior incidência da dissecção de aorta estava entre a faixa etária de 40-49 anos (51,3%), com 7,7% abaixo de 40 anos. Este dado sugere que a escolha do ponto de corte para iniciar os testes genéticos a fim de prevenir e intervir precocemente nas DAT seria abaixo de 40 anos (faixa etária de 30-40 anos).

Vale ressaltar que apenas 30,8% dos pacientes estudados eram assintomáticos, diferente da maioria dos estudos em que 95% dos casos não apresentaram sintomas ao diagnóstico. Acredita-se que isso se deva ao fato de a população ter sido selecionada em hospital terciário, referência em doenças da aorta.¹¹ Outro dado importante nessa população, é que o maior diâmetro médio da aorta na apresentação

clínica inicial foi $5,79 \pm 1,68$ cm, ou seja, os pacientes no momento do diagnóstico já tinham o diâmetro da aorta que ultrapassava a indicação cirúrgica segundo as diretrizes europeia e americana, reforçando a gravidade da população e mostrando como é falho e difícil o sistema de rastreamento e a investigação precoce das DAT.^{9,23}

Como visto no Registro IRAD, este estudo também mostrou que a dissecação aórtica tipo A (29% tipo I e 51% tipo II) foi mais frequente que a do tipo B (tipo III – 20%), indicando assim o pior prognóstico e o maior risco de mortalidade dessa população.²² Corroborando com os dados acima, 72,2% (n=57) pacientes necessitaram de cirurgia, sendo 59,6% em caráter de urgência/ emergência e 75,4% delas com necessidade de cirurgia aberta, reforçando uma maior morbidade, tempo de internação, tempo de reabilitação e custo para Sistema Único de Saúde.^{4,21,118}

A curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de cirurgia neste estudo mostrou que a maioria dos pacientes já necessitava de cirurgia no primeiro ano do diagnóstico da doença e, com isso, o diagnóstico tardio das DAT-H. Isso se deve ao fato de que as doenças da aorta torácica têm apresentação clínica variável, sendo na maioria dos casos assintomáticas, até evoluírem para síndrome aórtica aguda, quando são diagnosticadas, evidenciando que se faz necessário um sistema de triagem que identifique precocemente essa doença e sua população de maior risco.^{13,20}

O emprego do NGS para diagnóstico molecular de DAT-H tornou-se recentemente um método prático de triagem para identificar mutações genéticas relacionadas à doença, o que oferece ao paciente e ao médico uma oportunidade de intervir e prevenir eventos de emergência para pacientes e seus familiares.¹¹⁹ No presente estudo, tNGS foi realizado para determinar mutações em 15 genes associados à DAT em 79 pacientes selecionados em hospital terciário de cardiologia. Foram identificadas 42 variantes, sendo 7 variantes patogênicas, 4 variantes provavelmente patogênicas, 22 variantes de significado incerto, 9 variantes provavelmente benignas. Estes dados contrastam com outros estudos que sequenciaram o exoma completo e tiveram como rendimento diagnóstico 3,9% de VP em 102 pacientes analisados (21 genes sequenciados) e 4,9% de VP em 1 025 pacientes analisados (15 genes sequenciados). O presente estudo teve o dobro do rendimento diagnóstico por tNGS de 11,26% de VP/VPP em 71 pacientes com DAT, o que pode estar associado ao fenótipo mais grave da população estudada.^{116,120} Wolford et al.¹¹⁷ relataram percentual semelhante (10,8%) ao selecionar apenas casos de dissecação ou ruptura aórtica, sugerindo a utilidade de buscar um diagnóstico clínico-genético especificamente neste grupo de pacientes. Já os pacientes submetidos ao sequenciamento direto do gene FBN1, tiveram o rendimento diagnóstico

de 37,5%, ressaltando que a suspeita clínica inicial é fundamental para definir a escolha do teste genético e obter melhor rendimento.

As 11 variantes patogênicas/provavelmente patogênicas foram identificadas em 6 dos 15 genes analisados (FBN1, ACTA2, TGF β 2, TGF β 2R, MYLK e SMAD3) e 7 dessas variantes foram consideradas novas, nunca reportadas na literatura. A FBN1 foi o gene com maior número de variantes encontradas, com o total de 6 variantes, seguindo o mesmo padrão de outros estudos.^{39,121,122} A mutação da FBN1 foi documentada pela primeira vez como relacionado à SMF, depois vieram outros estudos mostrando sua associação com as síndromes semelhantes-SMF.^{39,123-125} Estudos mais recentes mostram variantes FBN1 relacionadas a DAT não sindrômicas, sugerindo uma patogênese comum da doença da aorta torácica entre a SMF e DAT-H.^{117,119,122} Das variantes do gene FBN1 encontradas neste estudo, 3 já foram relatadas na ClinVar e GnomAD e 3 consideradas novas. Além das variantes no FBN1, neste estudo foram encontradas variantes patogênicas nos genes ACTA2, TGF β 2, TGF β 2R, MYLK e SMAD3.

Quando se compararam os pacientes com VP/VPP e sem VP/VPP, observou-se que a média de idade da apresentação clínica foi menor no grupo com VP/VPP e que este também apresentou o maior diâmetro da aorta na apresentação clínica inicial. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, esses dados sugerem uma maior gravidade para o grupo com VP/VPP, sendo necessários mais estudos com n amostral maior, para que esses dados possam ser confirmados ou não.

A história familiar de aortopatia mostrou um percentual semelhante nos dois grupos: 45,5% (com VP/VPP) e 35,8% (sem VP/VPP), porém os pacientes com VP/VPP tiveram 80,0% dos casos com morte relacionada a DAT, enquanto os sem VP/VPP tiveram 62,5%.

Em ambos os grupos, com VP/VPP e sem VP/VPP, a maioria dos pacientes necessitou de cirurgia, com predomínio de cirurgia de emergência/urgência no grupo com VP/VPP, porém sem significado estatístico. Observou-se também, nos dois grupos, a necessidade de cirurgia nos primeiros meses após o diagnóstico da doença, sendo a média de 34 dias para o grupo com VP/VPP e de 357 dias para o sem VP/VPP, com uma tendência de pior prognóstico, necessidade cirúrgica precoce e maior gravidade para o grupo com VP/VPP.

Acredita-se que essa falta de significado estatístico, apesar de o grupo com VP/VPP mostrar maior gravidade, seja atribuído ao pequeno n amostral. Além disso, esses 86,1% dos pacientes que não tiveram uma variante patogênica evidenciada no estudo, pode ser atribuído a uma variante patogênica em um gene ainda

não identificado ou não analisado no estudo, ser portador de VSI que ainda não completou critério para uma variante patogênica ou ser de alto risco poligênico e/ou fatores ambientais. É importante sinalizar que, apesar de as VSI poderem ser uma variante patogênica não identificada, as diretrizes de 2015 do *American College of Medical Genetics* afirmam que “uma variante de significância incerta não deve ser usada na tomada de decisão clínica.”¹¹⁴

Destaca-se que a incidência de valva aórtica bicúspide no grupo sem VP/VPP foi 22,1% versus nenhum paciente no grupo com VP/VPP, com p estatisticamente significativo, indicando que VAB é um fator de risco independente para dissecação de aorta, mesmo na ausência de uma variante patogênica conhecida, tendo o mesmo resultado sido observado em outros estudos.^{117,126}

Este estudo sugere a importância de se realizar teste genético para investigação diagnóstica e manejo clínico-cirúrgico de pacientes jovens com fenótipo mais grave, sugerindo o uso NGS como método útil na determinação da predisposição genética subjacente às DAT-H. Reforça-se que a partir do diagnóstico da DAT-H, a triagem familiar deve ser feita, pois são pacientes de alto risco para dissecação aórtica e desenvolvimento de aneurisma de aorta em idade precoce.

7.1. Limitações do estudo

Foram identificadas neste estudo algumas limitações: trata-se de um estudo com amostra de conveniência; um estudo de coorte retrospectiva em que há viés de registro, que foi minimizado pelo seguimento prospectivo. Na amostra de conveniência não foi calculado o n amostral para encontrar diferenças que tivessem impacto na tomada de decisão clínica, dada a natureza exploratória do estudo.

Aponta-se ainda a utilização de painéis pré-concebidos e não a análise de exoma como um todo. Mesmo assim foi identificada variante de interesse. Por último, a história familiar do paciente muitas vezes entra em conflito com o viés de memória e falta de dados que confirmem a morte dos familiares.

8. CONCLUSÕES

- A população estudada apresentou idade diagnóstica precoce e alto percentual de dissecação de aorta.
- Hipertensão, dislipidemia e tabagismo foram os principais fatores de risco identificados.
- A maioria dos pacientes necessitou de cirurgia de emergência/urgência.
- A metade dos pacientes necessitou de cirurgia nos primeiros meses após o diagnóstico.
- Síndrome aórtica aguda foi o principal desfecho clínico da população.
- Foram identificadas 11 variantes patogênicas/provavelmente patogênicas, sendo sete variantes novas.
- A maioria das variantes VP/VPP foi identificada no gene FBN1.
- A associação entre o fenótipo dos pacientes e a análise genética mostrou que o maior rendimento do sequenciamento genético foi encontrado em pacientes mais graves e com idade diagnóstica mais jovem.

REFERÊNCIAS

1. Faggion Vinholo T, Brownstein AJ, Ziganshin BA, Zafar MA, Kuivaniemi H, Body SC, et al. Genes associated with thoracic aortic aneurysm and dissection: 2019 update and clinical implications. *Aorta (Stamford)*. 2019;7(4):99-107.
2. Sellke FW, Coselli JS, Sundt TM, Bavaria JE, Sodha NR (eds). *Aortic dissection and acute aortic syndromes*. Switzerland: Springer Cham; 2021.
3. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation*. 1998;97(6):596-601.
4. Ministério da Saúde. Serviço de Vigilância Sanitária/CGIAE - Sistema de informações sobre mortalidade - SIM. Óbitos por residência segundo região 2020. [acesso em 2022 jan. 20]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/Cgi/Tabcgi.Exe?Sim/Cnv/Obt10uf.Def>>
5. Oladokun D, Patterson BO, Sobocinski J, Karthikesalingam A, Loftus I, Thompson MM, et al. Systematic review of the growth rates and influencing factors in thoracic aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(5):674-81.
6. Elefteriades J, Brownstein AJ, Ziganshin BA. *Clinical and molecular genetics of thoracic aortic aneurysm and dissection*. Milan, Italy: Ermes; 2016.
7. Ahmad MM, Kiani IA, Ammar KA, Ahmad MN, Khandheria BK, Paterick TE, et al. Ascending aortic aneurysm is an inherited disease: a contemporary literature review based on Hill's criteria of specificity, strength of association, and biological coherence. *Cardiol Rev*. 2017;25(6):268-78.
8. Faggion Vinholo T, Zafar MA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Nonsyndromic thoracic aortic aneurysms and dissections-is screening possible? *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;31(4):628-34.
9. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 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(41):2873-926. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(41):2779.
10. 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(6):582-94.
11. Zafar MA, Li Y, Rizzo JA, Charilaou P, Saeyeldin A, Velasquez CA, et al. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(5):1938-50.

12. Junqueira LCU, Carneiro J. Junqueira's basic histology: text and atlas. International edition. 13th ed. New York, London: McGraw Hill; 2013.
13. Milewicz DM, Regalado ES. Use of genetics for personalized management of heritable thoracic aortic disease: how do we get there? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2 Suppl):S3-5.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2017. Available from: <<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>>
15. Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms: are we there yet? *Circulation.* 2011;124(13):1469-76.
16. Centers For Disease Control and Prevention. About compressed mortality, 1999-2016. [cited 2021 May 23]. Available from: <<http://wonder.cdc.gov/Cmf-lcd10.html>>
17. Ferro CR, Oliveira DC, Guerra FF, Lucena AJ, Nunes FP, Ortiz ST, et al. Prevalence and risk factors for combined coronary artery disease and aortic aneurysm. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):40-4.
18. Rojas SS, Veiga VC, Souza JM, Berlinck MF, Senra DF, Vieira RW, et al. [Correction of thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. Central cannulation technique]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(4):297-303.
19. Coselli JS, LeMaire SA, Conklin LD, Adams GJ. Left heart bypass during descending thoracic aortic aneurysm repair does not reduce the incidence of paraplegia. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(4):1298-303.
20. Góes Junior AMO, Mascarenhas BI, Rodrigues SC, Andrade MC, Franco RSM. Thoracic and abdominal aneurysms as incidental findings. *J Vasc Bras.* 2016;15(2):106-12.
21. Dias RR, Mejia OA, Fernandes F, Ramires FJ, Mady C, Stolf NA, et al. Mortality impact of thoracic aortic disease in São Paulo state from 1998 to 2007. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(6):528-35.
22. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A, et al. Aortic diameter ≥ 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2007;116(10):1120-7.
23. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr., 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. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(14):e27-129. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1039-40.

24. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, Myrmet T, Suzuki T, Mehta RH, et al. Contemporary results of surgery in acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(1):112-22.
25. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(2):149-59.
26. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Trimarchi S, Sechtem U, Fattori R, et al. Long-term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):I350-6.
27. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation.* 2018;137(17):1846-60.
28. Coady MA, Davies RR, Roberts M, Goldstein LJ, Rogalski MJ, Rizzo JA, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg.* 1999;134(4):361-7.
29. 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(4):1400-5.
30. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476-85.
31. Brautbar A, LeMaire SA, Franco LM, Coselli JS, Milewicz DM, Belmont JW. FBN1 mutations in patients with descending thoracic aortic dissections. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(2):413-6.
32. Milewicz DM, Chen H, Park ES, Petty EM, Zaghi H, Shashidhar G, et al. Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections. *Am J Cardiol.* 1998;82(4):474-9.
33. Lesauskaite V, Sepetiene R, Jariene G, Patamsyte V, Zukovas G, Grabauskyte I, et al. FBN1 polymorphisms in patients with the dilatative pathology of the ascending thoracic aorta. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(4):e124-30.
34. Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Biquet C, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2223-9.
35. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med.* 1972;286(15):804-8.
36. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1307-13.

37. Baumgartner H, De Backer J. The ESC Clinical Practice Guidelines for the management of adult congenital heart disease 2020. *Eur Heart J*. 2020;41(43):4153-4.
38. Arnaud P, Hanna N, Benarroch L, Aubart M, Bal L, Bouvagnet P, et al. Genetic diversity and pathogenic variants as possible predictors of severity in a French sample of nonsyndromic heritable thoracic aortic aneurysms and dissections (nshTAAD). *Genet Med*. 2019;21(9):2015-24.
39. Wooderchak-Donahue W, VanSant-Webb C, Tvrdik T, Plant P, Lewis T, Stocks J, et al. Clinical utility of a next generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan-like syndromes featuring aortopathy. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(8):1747-57.
40. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005;37(3):275-81.
41. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006;355(8):788-98.
42. Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, Dietz HC, Spevak PJ, Patel ND, et al. Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):S757-63.
43. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan syndrome and related disorders: 25 years of gene discovery. *Hum Mutat*. 2016;37(6):524-31.
44. Germain DP. [Ehlers-Danlos syndromes]. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(12):744-58.
45. Papagiannis J. Sudden death due to aortic pathology. *Cardiol Young*. 2017;27(S1):S36-S42.
46. 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(10):673-80.
47. Pepin MG, Schwarze U, Rice KM, Liu M, Leistriz D, Byers PH. Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers-Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet Med*. 2014;16(12):881-8.
48. Carter J, Fenves AZ. Understanding vascular-type Ehlers-Danlos syndrome and avoiding vascular complications. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(1):52-3.
49. Dargis N, Lamontagne M, Gaudreault N, Sbarra L, Henry C, Pibarot P, et al. Identification of gender-specific genetic variants in patients with bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2016;117(3):420-6.

50. Harrison OJ, Visan AC, Moorjani N, Modi A, Salhiyyah K, Torrens C, et al. Defective NOTCH signaling drives increased vascular smooth muscle cell apoptosis and contractile differentiation in bicuspid aortic valve aortopathy: a review of the evidence and future directions. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(2):61-8.
51. Gould RA, Aziz H, Woods CE, Seman-Senderos MA, Sparks E, Preuss C, et al. ROBO4 variants predispose individuals to bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet*. 2019;51(1):42-50.
52. Arrington CB, Sower CT, Chuckwuk N, Stevens J, Leppert MF, Yetman AT, et al. Absence of TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with bicuspid aortic valve and aortic dilation. *Am J Cardiol*. 2008;102(5):629-31.
53. Folkersen L, Wågsäter D, Paloschi V, Jackson V, Petrini J, Kurtovic S, et al. Unraveling divergent gene expression profiles in bicuspid and tricuspid aortic valve patients with thoracic aortic dilatation: The ASAP study. *Mol Med*. 2011;17(11-12):1365-73.
54. Laforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of GATA5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2876-87.
55. Peterson JC, Wisse LJ, Wirokromo V, van Herwaarden T, Smits AM, Gittenberger-De Groot AC, et al. Disturbed nitric oxide signalling gives rise to congenital bicuspid aortic valve and aortopathy. *Dis Model Mech*. 2020;13(9):dmm044990.
56. Ren P, Hughes M, Krishnamoorthy S, Zou S, Zhang L, Wu D, et al. Critical role of ADAMTS-4 in the development of sporadic aortic aneurysm and dissection in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):12351.
57. Rocchiccioli S, Cecchetti A, Panesi P, Farneti PA, Mariani M, Ucciferri N, et al. Hypothesis-free secretome analysis of thoracic aortic aneurysm reinforces the central role of TGF- β cascade in patients with bicuspid aortic valve. *J Cardiol*. 2017;69(3):570-6.
58. Vorkapic E, Folkesson M, Magnell K, Bohlooly YM, Länne T, Wågsäter D. ADAMTS-1 in abdominal aortic aneurysm. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178729.
59. Sticchi E, De Cario R, Magi A, Giglio S, Provenzano A, Nistri S, et al. Bicuspid aortic valve: role of multiple gene variants in influencing the clinical phenotype. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8386123.
60. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):e143-e263.

61. Della Corte A, Bancone C, Buonocore M, Dialetto G, Covino FE, Manduca S, et al. Pattern of ascending aortic dimensions predicts the growth rate of the aorta in patients with bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(12):1301-10.
62. Borger MA, Fedak PWM, 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(2):e41-e74.
63. Kim YH, Kim JS, Choi JW, Chang HW, Na KJ, Kim JS, et al. Clinical implication of aortic wall biopsy in aortic valve disease with bicuspid valve pathology. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;49(6):443-50.
64. Masri A, Kalahasti V, Svensson LG, Roselli EE, Johnston D, Hammer D, et al. Aortic cross-sectional area/height ratio and outcomes in patients with a trileaflet aortic valve and a dilated aorta. *Circulation*. 2016;134(22):1724-37.
65. Michelena HI, Topilsky Y, Suri R, Enriquez-Sarano M. Degenerative mitral valve regurgitation: understanding basic concepts and new developments. *Postgrad Med*. 2011;123(2):56-69.
66. Borger MA, Preston M, Ivanov J, Fedak PW, Davierwala P, Armstrong S, et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(5):677-83.
67. Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott AF, Witmer PD, Adès LC, et al. Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):605-15.
68. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J Vasc Surg*. 1997;25(3):506-11.
69. Sherrah AG, Andvik S, van der Linde D, Davies L, Bannon PG, Padang R, et al. Nonsyndromic thoracic aortic aneurysm and dissection: outcomes with Marfan syndrome versus bicuspid aortic valve aneurysm. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):618-26.
70. Luyckx I, Loeys BL. The genetic architecture of non-syndromic thoracic aortic aneurysm. *Heart*. 2015;101(20):1678-84.
71. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM, et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation*. 2013;127(20):2031-7.
72. Bradley TJ, Bowdin SC, Morel CF, Pyeritz RE. The expanding clinical spectrum of extracardiovascular and cardiovascular manifestations of heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *Can J Cardiol*. 2016;32(1):86-99.

73. Boileau C, Guo DC, Hanna N, Regalado ES, Detaint D, Gong L, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(8):916-21.
74. Byers PH, Holbrook KA, Barsh GS, Smith LT, Bornstein P. Altered secretion of type III procollagen in a form of type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Biochemical studies in cultured fibroblasts. Lab Invest.* 1981;44(4):336-41.
75. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet.* 2007;39(12):1488-93. Erratum in: *Nat Gen.* 2008;40(2):255.
76. Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, 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(5):617-27.
77. Guo DC, 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(2):398-404.
78. Guo DC, Regalado ES, Gong L, Duan X, Santos-Cortez RL, Arnaud P, et al. LOX mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circ Res.* 2016;118(6):928-34.
79. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, et al. Heterozygous TGFB2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(8):855-60.
80. Regalado ES, Guo DC, Villamizar C, Avidan N, Gilchrist D, McGillivray B, et al. Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms. *Circ Res.* 2011;109(6):680-6.
81. van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, De Graaf BM, Verhagen JM, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet.* 2011;43(2):121-6.
82. Wang L, Guo DC, Cao J, Gong L, Kamm KE, Regalado E, et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. *Am J Hum Genet.* 2010;87(5):701-7.
83. Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, Lalande A, Boisset N, Mathieu 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(3):343-9.
84. Davis EC. Smooth muscle cell to elastic lamina connections in developing mouse aorta. Role in aortic medial organization. *Lab Invest.* 1993;68(1):89-99.

85. Rodríguez MJG. I Curso de Actualización Trabeculoplastia Selectiva - 82º Congreso de La Sociedad Española de Oftalmología (SEO); 2006. A Coruña, España; 2006.
86. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:4-27.
87. Pinard A, Jones GT, Milewicz DM. Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases. *Circ Res.* 2019;124(4):588-606.
88. Pinard A, Salgado D, Desvignes JP, Rai G, Hanna N, Arnaud P, et al. WES/WGS reporting of mutations from cardiovascular “actionable” genes in clinical practice: a key role for UMD knowledgebases in the era of big databases. *Hum Mutat.* 2016;37(12):1308-17.
89. Lee VS, Halabi CM, Hoffman EP, Carmichael N, Leshchiner I, Lian CG, et al. Loss of function mutation in LOX causes thoracic aortic aneurysm and dissection in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(31):8759-64.
90. Gdynia HJ, Kühnlein P, Ludolph AC, Huber R. Connective tissue disorders in dissections of the carotid or vertebral arteries. *J Clin Neurosci.* 2008;15(5):489-94.
91. Hibino M, Sakai Y, Kato W, Tanaka K, Tajima K, Yokoyama T, et al. Ascending aortic aneurysm in a child with fibulin-4 deficiency. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):e59-e61.
92. Sasaki T, Hanisch FG, Deutzmann R, Sakai LY, Sakuma T, Miyamoto T, et al. Functional consequence of fibulin-4 missense mutations associated with vascular and skeletal abnormalities and cutis laxa. *Matrix Biol.* 2016;56:132-49.
93. Shalata A, Mahroom M, Milewicz DM, Limin G, Kassum F, Badarna K, et al. Fatal thoracic aortic aneurysm and dissection in a large family with a novel MYLK gene mutation: delineation of the clinical phenotype. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):41.
94. Wallace SE, Regalado ES, Gong L, Janda AL, Guo DC, Russo CF, et al. MYLK pathogenic variants aortic disease presentation, pregnancy risk, and characterization of pathogenic missense variants. *Genet Med.* 2019;21(1):144-51.
95. Cook JR, Clayton NP, Carta L, Galatioto J, Chiu E, Smaldone S, et al. Dimorphic effects of transforming growth factor- β signaling during aortic aneurysm progression in mice suggest a combinatorial therapy for Marfan syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(4):911-7.
96. Wei H, Hu JH, Angelov SN, Fox K, Yan J, Enstrom R, et al. Aortopathy in a mouse model of Marfan syndrome is not mediated by altered transforming growth factor β signaling. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1):e004968.

97. Guo DC, Gong L, Regalado ES, Santos-Cortez RL, Zhao R, Cai B, et al. MAT2A mutations predispose individuals to thoracic aortic aneurysms. *Am J Hum Genet.* 2015;96(1):170-7.
98. Kuang SQ, Medina-Martinez O, Guo DC, Gong L, Regalado ES, Reynolds CL, et al. FOXE3 mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Clin Invest.* 2016;126(3):948-61.
99. Parolari A, Tremoli E, Songia P, Piloizzi A, Di Bartolomeo R, Alamanni F, et al. Biological features of thoracic aortic diseases. Where are we now, where are we heading to: established and emerging biomarkers and molecular pathways. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(1):9-23.
100. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
101. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening--four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(32):872-5.
102. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
103. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11.
104. Sampaio LR, Silva MCM, Oliveira TM, Ramos CI. Técnicas de medidas antropométricas. In: Sampaio LR (org.). *Avaliação nutricional* (online). Salvador: EDUFBA: 2012.
105. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658.
106. Chacra AR. Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes sobre o diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes tipo 2. *Rev Assoc Med Bras.* 2001;47(1):14-5.
107. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune AN, et al. Atualização da Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 supl. 1):1-76.
108. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016;22(7 Suppl):s176-85.
109. Abensur H. Diretrizes Brasileiras de doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2004;26(3 supl. 1).

110. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.
111. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
112. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.
113. National Library of Medicine. GenBank. Sequência Refseq Ng_008805.2. [cited 2022 Apr 4]. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>>
114. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
115. Johansson G, Markström U, Swedenborg J. Ruptured thoracic aortic aneurysms: a study of incidence and mortality rates. *J Vasc Surg*. 1995;21(6):985-8.
116. Weerakkody R, Ross D, Parry DA, Ziganshin B, Vandrovцова J, Gampawar P, et al. Targeted genetic analysis in a large cohort of familial and sporadic cases of aneurysm or dissection of the thoracic aorta. *Genet Med*. 2018;20(11):1414-22.
117. Wolford BN, Hornsby WE, Guo D, Zhou W, Lin M, Farhat L, et al. Clinical implications of identifying pathogenic variants in individuals with thoracic aortic dissection. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(6):e002476.
118. McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, McClintock C, Payne D, Smith HN, et al. Economic burden and healthcare resource use for thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms—a population-based cost-of-illness analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(11):e014981.
119. Fang M, Yu C, Chen S, Xiong W, Li X, Zeng R, et al. Identification of novel clinically relevant variants in 70 Southern Chinese patients with thoracic aortic aneurysm and dissection by next-generation sequencing. *Sci Rep*. 2017;7(1):10035.
120. Ziganshin BA, Bailey AE, Coons C, Dykas D, Charilaou P, Tanriverdi LH, et al. Routine genetic testing for thoracic aortic aneurysm and dissection in a clinical setting. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(5):1604-11.

121. Poninska JK, Bilinska ZT, Franaszczyk M, Michalak E, Rydzanicz M, Szpakowski E, et al. Next-generation sequencing for diagnosis of thoracic aortic aneurysms and dissections: diagnostic yield, novel mutations and genotype phenotype correlations. *J Transl Med.* 2016;14(1):115.
122. Proost D, Vandeweyer G, Meester JA, Salemink S, Kempers M, Ingram C, et al. Performant mutation identification using targeted next-generation sequencing of 14 thoracic aortic aneurysm genes. *Hum Mutat.* 2015;36(8):808-14.
123. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature.* 1991;352(6333):337-9.
124. Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat.* 2004;24(2):140-6.
125. Maslen CL, Corson GM, Maddox BK, Glanville RW, Sakai LY. Partial sequence of a candidate gene for the Marfan syndrome. *Nature.* 1991;352(6333):334-7.
126. 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(21):2776-84.

GLOSSÁRIO

Mutação Missense – substituição de nucleotídeo (ou mutação pontual) em uma sequência gênica codificante que altera uma trinca de bases (códon), resultando na codificação de aminoácido diferente na cadeia polipeptídica.

Mutação Frameshift – mutação causada por inserção, deleção ou rearranjo em uma sequência codificante e o número de bases envolvidas não é um múltiplo de três (isto é, não é um número completo de códons). Neste caso, o quadro de leitura será alterado, começando no ponto de inserção ou deleção, resultando em uma nova sequência de aminoácidos e, geralmente, um códon de parada prematuro.

Mutação Nonsense – mutação pontual em uma sequência de DNA que causa a substituição de um códon de um aminoácido por um dos três códons de terminação (ou “parada”).

Mutação de Splicing – substituição, inserção ou deleção de nucleotídeos do sítio de splicing, impactando o processamento (splicing) do RNA mensageiro. O resultado é um RNAm com uma sequência aberrante que poderá gerar uma proteína também alterada.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (para maiores de 18 anos)

1. Introdução:

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) do estudo **“Investigação molecular das aortopatias: um estudo prospectivo”** que tem como objetivo avaliar alterações no seu material genético (DNA) que expliquem a causa da doença na artéria aorta que você possui. As doenças da aorta (aortopatias) podem ser causadas por alterações no DNA (molécula que armazena informações do seu organismo), sendo transmitidas de pai para filho. Por meio da avaliação das manifestações clínicas e do componente genético associado, espera-se contribuir para um melhor entendimento da origem e evolução destas doenças.

Antes de você aceitar participar deste estudo é importante que você leia as explicações a seguir e, em caso de alguma dúvida, pergunte e as esclareça com o pesquisador. O investigador do estudo discutirá com você essas dúvidas permitindo que seu consentimento seja livre e esclarecido.

2. Procedimentos que serão realizados:

Em pacientes adultos (maiores de 18 anos), a avaliação genética será realizada a partir da análise da amostra de sangue cedida por você. O exame de sangue é uma coleta de sangue simples com agulha e seringa de preferência na veia do braço. Este material será analisado no Laboratório de Biologia e Diagnósticos Moleculares do Instituto Nacional de Cardiologia (INC), onde poderá ser armazenado.

No caso de pacientes menores de 18 anos, a avaliação genética será realizada a partir de amostras de células da boca dos pacientes que será obtida com o *swab* bucal (uma espécie de cotonete que é passado na parte interna da bochecha). O menor, que deseja participar, deverá assinar o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) e o seu responsável deverá assinar este termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo coletará dados clínicos do seu prontuário médico e avaliará a evolução da doença por 5 anos a partir da sua entrada na pesquisa.

Caso seja do interesse da equipe de pesquisa realizar novas investigações utilizando estas amostras com a identificação do paciente, será feito novo contato para assinatura de termo de consentimento (TCLE) relativo ao eventual novo estudo. Toda nova pesquisa a ser feita com o material será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição e, quando for o caso, da CONEP (Res. CNS n.o 347/2005-1.1, 1.2, 1.3, 1.4).

() Autorizo o armazenamento das amostras.

() NÃO autorizo o armazenamento das amostras.

3. Riscos e desconfortos potenciais:

No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias.

A coleta de células na boca com o *swab* bucal não gera dor ou desconforto.

4. Duração do Estudo:

A duração esperada deste estudo é de aproximadamente 60 meses. Mulheres com possibilidade de engravidar podem participar do estudo, assim como as que estão utilizando métodos anticoncepcionais. Não existe restrição para mulheres em fase de amamentação ou gestantes.

5. Benefícios esperados:

O benefício esperado com o resultado desta pesquisa é adquirir informações a respeito da origem da doença. Os resultados desta pesquisa não influenciarão em qualquer mudança na sua terapia clínica.

6. Procedimentos alternativos:

Eu entendo que tive o direito de recusar a participar deste projeto e que minha recusa não afetará de nenhuma maneira os cuidados médicos dispensados a mim ou a minha família.

7. Formas de acompanhamento e assistência:

O atendimento clínico e as informações sobre o aconselhamento genético da família serão realizados pelos pesquisadores. As coletas de sangue serão realizadas por profissionais especializados.

8. Outras informações:

Você terá a liberdade de retirar seu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento, se for o caso;

Sua participação no estudo não produz despesas que devam ser reembolsadas pela equipe de pesquisa, uma vez que os procedimentos serão realizados quando das consultas médicas de rotina assistencial;

Não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação na pesquisa;

É garantido que sua identidade se manterá em sigilo na apresentação dos resultados e que se resguardará o caráter confidencial das informações relacionadas com a sua privacidade;

Os pesquisadores responsáveis por esse projeto de pesquisa são o Dr. Glauber Monteiro Dias CRBio: 42.988/02 (tel:) e Marcelo Machado Melo CRM (tel.: 21-99241-5115). Centro Coordenador desse projeto de pesquisa localiza-se no Laboratório de Biologia e Diagnósticos Moleculares do INC na cidade do Rio de Janeiro.

Segue abaixo o contato dos pesquisadores em caso de dúvida ou emergência:

Laboratório de Biologia e Diagnósticos Moleculares: (21) 3037-2431

Glauber Monteiro Dias (Responsável): (21) 99807-0324

Marcelo Machado Melo (Responsável): (21) 99241-5115

Fernando Eugênio dos Santos Cruz Filho

Juliana da Rocha Ferreira

Alexandre Siciliano

Anna Paula Arpini Botelho

Júlia Passarelli Pereira

Esse documento foi revisado e aprovado pelo CEP do INC. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (21) 3037-2307.

Este documento será assinado em 2 vias, ficando uma em poder do participante do estudo e outra com o pesquisador responsável;

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____

Documento: _____

Local e Data: _____

Pesquisador Responsável: _____

Assinatura: _____

Documento: _____

Local e Data: _____

**APÊNDICE B – ESQUEMA DE CATEGORIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES PARA
REGISTRO NA BASE DE DADOS *RedCap***

Identificação do paciente	“Nome completo”, “Prontuário”, “Data de nascimento”, “Idade”, “Peso” e “Altura”; “etnia”;
Comorbidades	“Hipertensão arterial sistêmica (HAS)”, “Diabetes”, “Uso de insulina”, “Dislipidemias”, “Doença renal crônica”, “Uso de hemodiálise”, “Fumante”, “DPOC”, “Uso de broncodilatadores”, “Obesidade”, “DAC”, “AVC”, “Fibrilação atrial”, “Doença arterial obstrutiva periférica”, “Cirurgia prévia” e “Outra comorbidade existente”;
Aortopatias – Descritivo	“PA controlada”, “FC controlada”, “Etiologia”, “Exame realizado: Angio TC/Angio RM/ECO/USG/Aortografia”, “Diagnóstico principal”, “Porção da aorta acometida na apresentação clínica”, “Classificação DeBakey”, “Apresentação clínica”, “Idade de apresentação clínica”, “Diâmetro na apresentação da doença – “Seio de Valsalva”, “Diâmetro na apresentação da doença - Ascendente”, “Diâmetro na apresentação da doença - Arco”, “Diâmetro na apresentação da doença - Descendente”, “Diâmetro na apresentação da doença - Toracoabdominal”, “Outros vasos acometidos”, “Presença de insuficiência aórtica”, “Grau de insuficiência aórtica”, “Fração de ejeção do VE”, “Método de medição da FEVE”, “Função de VE”, “Histórico familiar de aortopatia” e “Houve morte relacionada à aortopatia”;
Aortopatias – Seguimento	“Data consulta”, “Considerações da evolução do diagnóstico”, “Indicação cirúrgica na consulta de seguimento”, “Medicamentos em uso” e “Desfecho clínico”.

Legenda: DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; DAC – doença arterial coronariana; AVC – acidente vascular cerebral; PA – pressão arterial; FC – frequência cardíaca; TC – tomografia computadorizada; RM – ressonância magnética; ECO – ecocardiograma transtorácico; VE – ventrículo esquerdo.

APÊNDICE C – DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E FAMILIARES DA POPULAÇÃO DO ESTUDO E ESTRATÉGIA DE SEQUENCIAMENTO UTILIZADA

ID	Sexo	Id diag	Diag Princ	Segmento acometido	Ap. Clínica	Sindr/ Isol.	Seguim (anos)	Hist. Fam	Método Seq.
7	F	44	DAo	Descendente	Sintomático	Isolada	11,22	Não	NGS
9	M	44	DAo	Ascendente	SAA	Isolada	11,45	Não	NGS
11	M	46	DAo	Ascendente	SAA	Isolada	1,89	Sim*	FBN1/ NGS
12	M	27	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	13,30	Não	NGS
14	M	52	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	14,01	Sim	FBN1/ NGS
15	M	47	DAo	Ascendente	SAA	Isolada	1,46	Não	NGS
16	M	50	DAo	Descendente	SAA	Isolada	0,96	Não	NGS
17	F	58	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	4,19	Não	NGS
19	M	60	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	1,73	Não	NGS
21	M	60	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	6,70	Não	NGS
27	M	48	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	3,40	Não	NGS
28	M	6	CoA	Ascendente	Assintomático	Isolada	14,45	Não	FBN1/ NGS
29	M	2	AAo	Descendente	Sintomático	Isolada	17,40	Não	NGS
30	M	50	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	1,29	Sim	NGS
31	M	1	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	23,56	Não	NGS
32	M	59	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	0,73	Não	NGS
33	F	54	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	11,25	Sim	NGS
34	M	39	AAo	Descendente	Assintomático	Isolada	3,66	Não	NGS
35	M	59	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	11,78	Não	NGS
36	M	47	DAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	2,51	Sim	NGS
37	M	34	DAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	5,80	Sim*	NGS
38	F	35	CoA	Descendente	Assintomático	Isolada	0,68	Não	NGS
39	M	59	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	8,48	Não	NGS
40	M	47	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	0,56	Não	NGS
42	M	48	Dao	Ascendente	Assintomático	Isolada	7,16	Sim*	NGS
43	F	59	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	5,35	Sim*	NGS
44	M	42	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	1,23	Sim	NGS
45	F	40	Dao	Ascendente	SAA	SMF	0,40	Sim	FBN1
46	M	50	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	7,56	Não	NGS
47	F	53	AAo	Toracoabdominal	Assintomático	Isolada	3,69	Não	NGS
48	F	54	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	1,55	Não	NGS
52	F	45	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	13,77	Não	NGS
53	F	51	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	0,49	Não	NGS
54	F	31	CoA	Descendente	Assintomático	Isolada	2,39	Não	NGS
55	F	45	Dao	Toracoabdominal	SAA	Isolada	4,34	Não	NGS
56	M	38	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	8,22	Não	NGS
57	F	43	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	2,76	Não	NGS
58	M	59	Dao	Ascendente	Sintomático	Isolada	4,41	Não	NGS
59	M	58	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	9,30	Sim*	NGS
60	F	58	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	6,03	Não	NGS
62	F	2	CoA	Arco	Sintomático	Isolada	23,60	Não	NGS
63	M	51	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	10,19	Sim*	NGS
64	F	42	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	0,59	Não	NGS
65	F	53	Dao	Arco	SAA	Isolada	1,09	Sim*	NGS
66	M	40	Dao	Descendente	SAA	Isolada	9,33	Não	NGS

67	F	42	Dao	Ascendente	SAA	SMF	1,68	Sim*	FBN1
68	F	58	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	5,16	Não	NGS
69	F	58	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	1,27	Não	NGS
71	M	42	Dao	Ascendente	Sintomático	SMF	2,38	Não	FBN1
72	M	53	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	3,19	Sim	NGS
73	M	55	Dao	Ascendente	Sintomático	Isolada	5,02	Não	NGS
74	M	44	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	6,26	Não	NGS
75	M	38	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	14,14	Sim*	NGS
77	M	40	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	13,78	Sim	NGS
78	F	54	Dao	Descendente	SAA	Isolada	1,87	Não	NGS
79	M	56	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	6,53	Não	NGS
80	M	60	AAo	Ascendente		Isolada	2,11	Não	NGS
81	M	60	Dao	Descendente	SAA	Isolada	2,16	Não	NGS
82	F	57	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	6,97	Não	NGS
83	M	41	Dao	Ascendente	Assintomático	Isolada	1,21	Não	NGS
84	M	50	Dao	Ascendente	Sintomático	Isolada	0,16	Sim*	NGS
85	F	48	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	17,78	Sim	NGS
86	M	48	Dao	Arco	Assintomático	SED	0,84	Sim*	NGS
87	F	8	AAo	Ascendente	Triagem Familiar	SMF	11,70	Sim*	FBN1
88	F	57	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	0,59	Não	NGS
89	M	26	AAo	Ascendente	Assintomático	SMF	0,58	Sim*	FBN1
90	F	34	AAo	Ascendente	Triagem Familiar	SMF	4,18	Sim*	FBN1
91	F	40	AAo	Ascendente	Sintomático	SMF	6,16	Sim*	FBN1
92	M	60	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	0,82	Não	NGS
93	F	59	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	0,56	Sim*	NGS
94	M	31	AAo	Ascendente	SAA	SMF	9,89	Sim*	FBN1
95	M	49	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	9,15	Sim*	NGS
96	M	20	AAo	Ascendente	Assintomático	Isolada	4,57	Não	NGS
97	M	25	Dao	Descendente	SAA	Isolada	16,44	Não	NGS
98	F	60	Dao	Descendente	SAA	Isolada	0,78	Não	NGS
99	M	35	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	1,92	Não	NGS
100	M	41	Dao	Ascendente	Rotura	Isolada	0,16	Sim*	NGS
101	M	40	Dao	Ascendente	SAA	Isolada	0,94	Sim	NGS
102	M	44	AAo	Ascendente	Sintomático	Isolada	0,70	Não	NGS

Legenda: AAo – aneurisma da aorta; CoA – Coarctação da aorta; Dao – dissecção da aorta; FBN1 – sequenciamento direto do gene da fibrilina-1; Diag Princ – diagnóstico principal; NGS – sequenciamento de nova geração dirigido; SAA – síndrome aórtica aguda; SMF – síndrome de Marfan; SED – síndrome de Ehlers-Danlos, ID – código de identificação no estudo; F – feminino; M – masculino; Id. Diag – Idade ao diagnóstico; Ap. Clínica – apresentação clínica; Sínd/isol. – síndrome/ isolada; Seguem – Seguimento; Hist. Fam – história familiar

Nota *Morte relatada na família.

ANEXO – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



**INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO MOLECULAR DAS AORTOPATIAS: UM ESTUDO PROSPECTIVO

Pesquisador: Glauber Monteiro Dias

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 4

CAAE: 18868119.5.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa:

Data do Envio: 14/01/2021

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.510.615

Apresentação da Notificação:

De uma amostragem inicial calculada de 80 pacientes, foram recrutados 51 pacientes, apesar das dificuldades que resultaram da pandemia do novo coronavírus.

Objetivo da Notificação:

Relatório parcial de desenvolvimento do projeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer de número: 3.660.543

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Relatório parcial adequado.

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 4.510.615

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme parecer de número: 3.660.543

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	Relatorio_Parcial_Assinado.pdf	14/01/2021 12:03:01	Glauber Monteiro Dias	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 26 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Eduardo Vera Tibiriçá
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com