

BMJ Best Practice

Síndrome de Marfan

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	21
Novidades	30
Acompanhamento	31
Recomendações	31
Complicações	32
Prognóstico	33
Diretrizes	35
Diretrizes de diagnóstico	35
Diretrizes de tratamento	35
Referências	37
Imagens	43
Aviso legal	44

Resumo

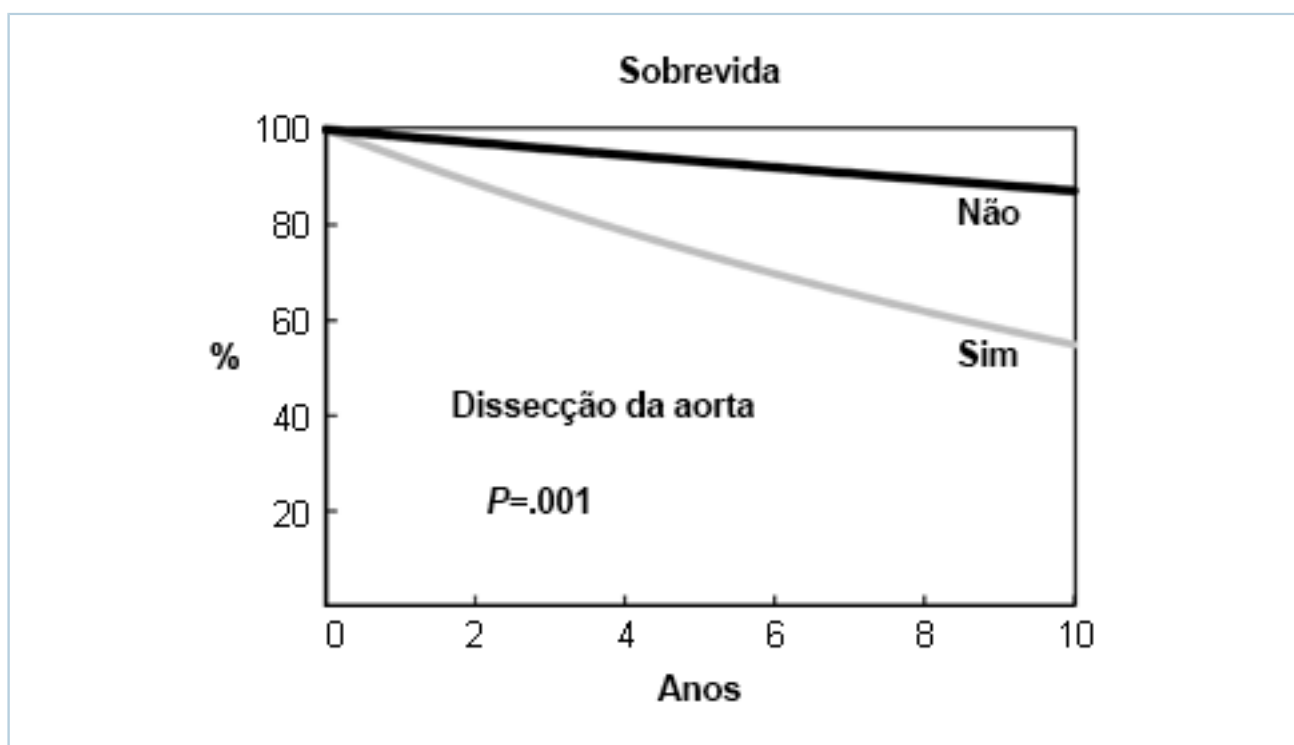
- ♦ Um distúrbio hereditário autossômico dominante incomum do tecido conjuntivo caracterizado pela perda de tecido elástico, resultando em deformidades musculoesqueléticas, subluxação do cristalino, dissecação da aorta e aneurismas da raiz.
- ♦ Uma equipe multidisciplinar de especialistas confirma o diagnóstico e administra o tratamento.
- ♦ A dilatação da aorta é progressiva quando o diâmetro é aproximadamente >4.5 cm, mas a dilatação pode ser protelada com betabloqueadores, antagonistas do receptor de angiotensina II ou verapamil. Há risco de dissecação da aorta quando o diâmetro é maior ou na gestação.
- ♦ O padrão de cuidados cirúrgicos eletivos de dilatação da aorta é a operação de reimplantação de David modificada com preservação dos folhetos da valva aórtica e substituição da raiz da aorta.
- ♦ Dissecação aguda da aorta requer reparo cirúrgico imediato e tem sobrevida em longo prazo reduzida.
- ♦ Outras manifestações da síndrome de Marfan (por exemplo, subluxação do cristalino e/ou catarata, glaucoma, descolamento de retina, ectasia dural, escoliose e complicações pulmonares) precisam de tratamento com especialistas clínicos ou cirúrgicos apropriados.

Definição

Esse distúrbio hereditário autossômico dominante do tecido conjuntivo, caracterizado pela perda de tecido elástico, afeta diversos sistemas do corpo, inclusive os sistemas musculoesquelético, cardiovascular, neurológico e respiratório, a pele e os olhos.[1] Os critérios básicos simplificados para o diagnóstico são a presença de 3 dos 4 achados a seguir: história familiar relevante, anormalidades musculoesqueléticas específicas, subluxação do cristalino ocular e dilatação/dissecção da aorta.[2] Estrias cutâneas, ectasia dural, hérnias, pneumotórax e bolhas enfisematosas na radiografia torácica também podem ser observados.

Epidemiologia

Acredita-se que a prevalência é semelhante no mundo todo e independente de sexo ou etnia.[3] Estima-se que a incidência na população europeia é de 3 a cada 10,000.[4] A incidência na população dos EUA não é conhecida com exatidão, mas estima-se que seja de 1 a cada 10,000.[5] A expectativa de vida média costumava ser de apenas 32 anos, mas atualmente está se aproximando à da população geral devido à cirurgia precoce. Assim que ocorre dissecção da aorta, a sobrevida é reduzida significativamente para 50% a 70% em 5 anos.[6] [7]



Impacto da dissecção da aorta na sobrevida do paciente

Do acervo de LG Svensson, E Mendrinós, C Pournaras

Etiologia

Causada por mutações no gene da fibrilina-1 em 99% dos pacientes com síndrome de Marfan clássica.[8] Em 75% dos pacientes, o gene é transmitido por um dos pais em um padrão autossômico dominante, embora a aparência dos membros da família e o grau de características patológicas possam variar. Em 25% dos pacientes, a mutação ocorre de forma espontânea e pode estar associada à idade paterna avançada.

A primeira mutação do gene da fibrilina-1 foi identificada em 1990.[9] No entanto, posteriormente, mais de 3000 mutações diferentes já foram identificadas.[10]

Fisiopatologia

As mutações no gene de fibrilina-1 resultam na produção de uma proteína de fibrilina anormal, causando anormalidades na estabilidade mecânica e nas propriedades elásticas do tecido conjuntivo.[11] Foi encontrada up-regulation do fragmento C-terminal da filamina-A na camada média da aorta dilatada na síndrome de Marfan.[12] Isso ocorre devido à clivagem pela protease calpaína. Desse modo, o aumento da atividade de calpaína pode ajudar a explicar as alterações histológicas na aorta dilatada.

Mais recentemente, as pesquisas sugerem que o fator de transformação de crescimento beta está envolvido na falha da formação de tecido elástico normal.[13] [14]

As primeiras experiências com tratamento cirúrgico e estudos histológicos mostram que os pacientes sofrem uma perda de tecido elástico na parede da aorta (degeneração medial). Com frequência, principalmente em associação com dissecção da aorta, também se observa uma perda de células musculares lisas (necrose medial). Além disso, o diagnóstico de necrose medial cística pode ser feito, e os chamados cistos são coleções de fluido de mucina e substância fundamental amorfa. Essas anormalidades causam um enfraquecimento na parede da aorta com dilatação aórtica subsequente e a possibilidade de dissecção da aorta, aneurismas e ruptura. Elas também causam a redução da integridade estrutural da pele, dos ligamentos, do cristalino do olho, das vias aéreas pulmonares e da dura-máter espinhal.[13]

Classificação

Tipo de acordo com a história familiar

Familiar: 75% dos casos; hereditário com caráter autossômico dominante.

Esporádico: 25% dos casos; a mutação ocorre de forma espontânea e pode estar associada a idade paterna avançada.

Rastreamento

O rastreamento genético de mutações no gene da fibrilina-1 pode ser usado para o rastreamento de outros membros da família, incluindo diagnóstico pré-natal e diagnóstico genético pré-implantacional.[28]

Prevenção secundária

Os pacientes que tiverem material protético, seja valva ou enxerto, precisarão de profilaxia com antibióticos para procedimentos invasivos.[37]

Pacientes com valvas mecânicas precisarão de terapia vitalícia com varfarina.

As crianças precisam ser submetidas a repetidas medições de refração para evitar ambliopia.

Caso clínico

Caso clínico #1

Em um exame clínico de rotina, observa-se que um homem jovem alto tem uma leve escoliose e pectus excavatum. Foi-lhe dito que ele estava acima do percentil 95 de altura quando criança. O médico responsável pelo exame suspeita que o paciente tenha síndrome de Marfan, e a ausculta revela um sopro cardíaco. A ecocardiografia mostra uma raiz aórtica aumentada, regurgitação da valva aórtica e prolapso da valva mitral.

Caso clínico #2

Um homem com idade aproximada de 40 a 49 anos vai ao pronto-socorro com dor torácica de início súbito. Observa-se que ele é alto. A tomografia computadorizada (TC) do tórax revela dissecação aguda da aorta, que requer reparo cirúrgico imediato.

Outras apresentações

Com frequência, a dissecação aguda da aorta causa dor abdominal ou no ombro esquerdo de início súbito. No entanto, pode não haver dor, especialmente em pacientes que estão tomando corticosteroides. Os quadros clínicos relacionados a problemas musculoesqueléticos (por exemplo, escoliose), hérnias ou erros refrativos oftalmológicos são menos comuns. Os principais sintomas oculares são visão turva e diplopia monocular causada por subluxação do cristalino progressiva e astigmatismo grave resultante.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

História e exame físico (incluindo exame oftalmológico com lâmpada de fenda e dilatação da pupila) em conjunto com estudos de imagens da raiz da aorta e da aorta ascendente, descendente e abdominal (ecocardiografia, tomografia computadorizada [TC], ressonância nuclear magnética [RNM]) geralmente são suficientes para o diagnóstico.[1]

Uso de critérios de diagnóstico

Existem dois grupos principais de critérios de diagnóstico em uso, e há um debate entre os médicos sobre qual deles é o mais apropriado. No entanto, eles provavelmente serão substituídos por uma nova versão em um futuro próximo.

Os critérios básicos simplificados para o diagnóstico são a presença de 3 dos 4 achados a seguir: história familiar relevante; anormalidades musculoesqueléticas específicas (inclusive palato arqueado, escoliose, pectus excavatum, pé chato, aracnodactilia com sinal do polegar positivo, dolicoestenomelia com aumento da envergadura dos braços e alto nível de osso púbico); subluxação do cristalino ocular; e dilatação/dissecação da aorta.[2]

Esses critérios foram revisados em 1996 e se transformaram em uma lista de características classificadas como critérios primários e secundários.[15] Segundo esses critérios de diagnóstico

revisados, as pessoas com história familiar negativa precisam ter 2 critérios primários e 1 critério secundário. As pessoas com história familiar positiva (em um dos pais, irmão ou filho) ou mutação genética documentada na família e no paciente, de fibrilina-1, precisam ter 1 critério primário e 1 critério secundário (consulte a seção de critérios diagnósticos).

[Fig-2]

Identificação dos fatores de risco

Os fatores de risco incluem a presença de história familiar de síndrome de Marfan ou de dissecção ou aneurisma da aorta. Também há uma pequena associação com idade parental avançada.

Outras considerações sobre a história do paciente

Pode haver história familiar de miopia, astigmatismo, estrabismo, ambliopia, catarata prematura ou outras anormalidades do cristalino, glaucoma, descolamento de retina, extração de dentes ou colocação de suportes para correção de dentes sobrepostos, hérnias ou pneumotórax espontâneo. Os pacientes podem ter história de dor nas articulações ou lombalgia.[1]

Exame físico

Estatura alta, ampla envergadura dos braços, alto nível do osso púbico, palato arqueado, aracnodactilia, sinal do polegar e do punho positivo,[16] pectus excavatum, pectus carinatum, escoliose, estrias (não resultantes de gestação ou alterações de peso), pé chato, óculos com lente grossa para miopia, hérnias e sopro da valva aórtica ou mitral podem estar presentes. Pneumotórax espontâneo ou bolhas enfisematosas podem se manifestar como dispneia. A anormalidade esquelética pode resultar em outras complicações pulmonares que também se manifestam como dispneia.

Pode haver sinais de insuficiência cardíaca devido à valvopatia ou à cardiomiopatia.[17]

O exame oftalmológico completo, incluindo exame de fundo de olho com dilatação da pupila, é recomendado em todos os pacientes. Pode haver sinais de luxação ou subluxação do cristalino, catarata, glaucoma ou descolamento de retina.

É possível que o paciente apresente sinais e sintomas de dissecção aguda ou ruptura da aorta. Essa manifestação é descrita na seção de complicações.

[Fig-2]

Investigações iniciais

Ecocardiografia, TC do tórax e RNM do tórax são utilizadas inicialmente para a obtenção de imagens da raiz da aorta. Ultrassonografia, TC e RNM abdominais são utilizadas para visualização da aorta descendente. A radiografia torácica é realizada para descartar a presença de pneumotórax e pode revelar bolhas enfisematosas.

Investigações subsequentes

O rastreamento sanguíneo para verificar a presença de mutações no gene da fibrilina-1 (FBN1) confirma o diagnóstico em caso de dúvidas. Assim que é detectada, a mutação pode ser usada para rastrear outros parentes e para diagnóstico pré-natal e diagnóstico genético pré-implantacional. Esse teste é mais específico que a RNM para ectasia dural, que também pode estar presente em síndrome de Ehlers-Danlos.

TC ou RNM da coluna lombar pode ser realizada para descartar ectasia dural. Trata-se de um alargamento da membrana dural que envolve a medula espinhal e é uma complicação reconhecida da síndrome de Marfan. A RNM é útil principalmente para investigações de acompanhamento a fim de evitar o acúmulo de radiação, avaliando o tamanho da aorta e a extensão da ectasia dural.

Os níveis de homocisteína plasmática ajudam a diferenciar homocistinúria em casos não claros. Uma biópsia de pele só é indicada quando há suspeita de síndrome de Ehlers-Danlos.

Fatores de risco

Fortes

História familiar de síndrome de Marfan

- Hereditária como doença autossômica dominante em 75% dos casos.
- Risco de 50% de um filho ter síndrome de Marfan caso um dos pais seja afetado.

história familiar de dissecção da aorta ou aneurisma

- O monitoramento regular é recomendado para membros da família em risco.

Fracos

idade parental avançada

- Associada a mutações genéticas espontâneas, inclusive aquelas que resultam em síndrome de Marfan.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem a presença de história familiar de síndrome de Marfan ou de dissecção ou aneurisma da aorta. Também há uma pequena associação com idade parental avançada.

alta estatura (comum)

- Normalmente associada à dolicostenomelia (membros anormalmente longos).

ampla envergadura dos braços (comum)

- Proporção da envergadura dos braços em relação à altura >1.05 .

alto nível de osso púbico (comum)

- Proporção do osso púbico em relação à altura >0.5 .

palato arqueado (comum)

- Pode causar sobreposição de dentes.

aracnodactilia (comum)

- Dedos longos e finos são um achado característico, confirmado por sinais de polegar e punho positivos.

sinal do punho positivo (comum)

- As falanges distais do primeiro e quinto dedos da mão se sobrepõem quando envolvem o outro punho.

sinal do polegar positivo (comum)

- Quando o paciente dobra o polegar em direção à palma da mão e o cobre com os dedos, a ponta do polegar se projeta para fora da palma da mão fechada.

[Fig-2]

péctus excavatum (tórax em funil) (comum)

- Esterno afundado.

péctus carinatum (peito de pombo) (comum)

- Protusão esternal.

escoliose (comum)

- Costuma se desenvolver na infância e na adolescência com crescimento rápido.
- Pode afetar qualquer parte da coluna vertebral e varia em termos de gravidade e necessidade de tratamento.

pé chato (pé plano) (comum)

- Devido à frouxidão ligamentar.

subluxação/luxação do cristalino (comum)

- Uma investigação sistemática é necessária se esse diagnóstico for considerado.
- Entre 50% e 80% dos pacientes têm algum grau de subluxação do cristalino, que geralmente é bilateral e simétrico.
- A direção da luxação/subluxação é geralmente (mas nem sempre) superotemporal, enquanto a luxação em direção à cavidade vítrea ou câmara anterior é rara.
- Outras anormalidades menos frequentes do cristalino são microesferofaquia e coloboma do cristalino.[18]

miopia e/ou astigmatismo (comum)

- Refração e motilidade ocular são examinadas como parte de uma avaliação oftalmológica completa com dilatação total da pupila.
- A maioria das pessoas com síndrome de Marfan é míope e astigmática.
- Pode ocorrer anisometropia, ambliopia ou estrabismo.
- As crianças precisam passar pelo rastreamento de ambliopia.

anormalidades retinianas (comum)

- O exame de fundo de olho é uma parte importante de um exame oftalmológico completo.
- As anormalidades retinianas incluem estafiloma posterior míope, degeneração em treliça, degeneração do tipo branco sem pressão, alterações pigmentares da retina, orifícios atróficos ou rupturas retinianas, afinamento escleral ou coroidal.
- A complicação mais grave é o descolamento de retina, que pode ser bilateral.[18]

hipermobilidade articular (comum)

- A Incidência de luxação articular (além da patela) é semelhante à da população geral.

sopro da valva aórtica (comum)

- Presente em cerca de um terço dos adultos.

sopro da valva mitral (comum)

- Aproximadamente um terço das pessoas apresenta um clique sistólico não ejetivo, e cerca de 10% têm sopro de regurgitação.

história de tratamento de dentes sobrepostos (comum)

- Extração de dentes ou colocação de aparelhos dentários para corrigir dentes sobrepostos é uma necessidade comum em pessoas com síndrome de Marfan devido à mandíbula estreita e ao palato arqueado.

história de miopia e/ou astigmatismo (comum)

- Também pode haver história de outros problemas oftalmológicos, inclusive estrabismo, subluxação do cristalino, catarata, glaucoma ou descolamento de retina.

extensão do cotovelo reduzida (incomum)

- A extensão <170 graus é 1 das principais características esqueléticas.[15]

Outros fatores de diagnóstico**glaucoma (comum)**

- Glaucoma primário de ângulo aberto é a forma mais prevalente de glaucoma nesses pacientes.
- Glaucoma secundário de ângulo aberto pode ocorrer após irite crônica.
- O glaucoma primário de ângulo fechado nunca foi descrito na síndrome de Marfan.
- O bloqueio pupilar é raro e pode ser produzido por uma subluxação do cristalino anterior.
- Fechamento angular secundário pode ocorrer e está associado a anormalidades congênitas do ângulo iridocorneano.[18]

história de pneumotórax espontâneo (comum)

- Afeta cerca de 10% dos pacientes, geralmente homens puberais.
- Pode ser recorrente.

estrias (comum)

- Não relacionadas a gestação/alterações de peso (geralmente no ombro, na região lombar até o meio das costas, nas coxas e ao redor dos joelhos).

lombalgia (comum)

- Sugestiva de espondilolistese ou ectasia dural.

dor nas articulações (comum)

- Sugerem artrite.
- Quadril: devido a acetábulo protruso (adultos).
- Outras articulações: devido a hipermobilidade, especialmente joelhos, tornozelos e punhos.

hérnia inguinal/abdominal/incisional (comum)

- Pode ser recorrente.

dispneia (incomum)

- Doença pulmonar restritiva pode ocorrer devido a deformidade esquelética.
- Também pode estar relacionada ao desenvolvimento de bolhas enfisematosas, pneumotórax espontâneo, fibrose ou asma.

sinais de insuficiência cardíaca (incomum)

- Resultantes de valvopatia cardíaca ou cardiomiopatia.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
ecocardiografia <ul style="list-style-type: none"> • Se uma dissecção da aorta for encontrada, pode haver possibilidade de ruptura ou vazamento. • Pode ocorrer regurgitação e/ou calcificação da valva mitral. 	regurgitação aórtica; dilatação da raiz aórtica ou dissecção da aorta ascendente; prolapso da valva mitral
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> • Se uma dissecção da aorta for encontrada, pode haver possibilidade de ruptura ou vazamento. • Pode ocorrer regurgitação e/ou calcificação da valva mitral. 	dilatação da raiz aórtica ou dissecção da aorta ascendente; regurgitação aórtica; prolapso da valva mitral
exame oftalmológico com lâmpada de fenda com medição da pressão intraocular <ul style="list-style-type: none"> • Como parte de uma avaliação oftalmológica completa com dilatação total da pupila. 	visualização de luxação/subluxação do cristalino ou de outras anormalidades do cristalino (por exemplo, microesferofaquia, coloboma do cristalino ou opacidades do cristalino); pressão intraocular elevada; outros achados do segmento anterior (por exemplo, megalocórnea ou córnea plana, córnea guttata, coloboma da íris, pupilas excêntricas e indevidamente dilatadas farmacologicamente)
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> • Útil para a visualização da aorta descendente. 	dissecção da aorta descendente ou aneurisma abdominal

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Útil para descartar pneumotórax espontâneo e para revelar alterações pulmonares. 	<p>pneumotórax, vesículas subpleurais enfisematosas apicais; aumento da silhueta aórtica e cardíaca em dissecação torácica</p>
ressonância nuclear magnética (RNM) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Útil principalmente para acompanhamento a fim de evitar o acúmulo de radiação. 	<p>dilatação da raiz aórtica ou dissecação da aorta ascendente, possivelmente com ruptura ou vazamento; regurgitação aórtica; prolapso/regurgitação/calcificação da valva mitral</p>
TC abdominal <ul style="list-style-type: none"> Usada para examinar a aorta descendente e abdominal. 	<p>dissecação da aorta descendente ou aneurisma abdominal</p>
RNM abdominal <ul style="list-style-type: none"> Usada para examinar a aorta descendente e abdominal. 	<p>dissecação da aorta descendente ou aneurisma abdominal</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
TC da coluna lombar <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usada para descartar ectasia dural. 	<p>ectasia dural: alargamento ou balonamento do saco dural</p>
rastreamento sanguíneo de mutação genética da fibrilina-1 (FBN1) <ul style="list-style-type: none"> Positivo para a mutação em 99% dos pacientes com síndrome de Marfan clássica.[8] A interpretação dos resultados deve ser feita com relação às informações coletadas no exame clínico preciso. 	<p>mutações do gene FBN-1</p>
RNM da coluna lombar <ul style="list-style-type: none"> O paciente deve permanecer em pé durante a investigação. 	<p>ectasia dural: alargamento ou balonamento do saco dural</p>
biópsia de pele <ul style="list-style-type: none"> Indicada somente se houver suspeita de síndrome de Ehlers-Danlos e a sua exclusão for necessária. 	<p>nenhuma alteração condizente com síndrome de Ehlers-Danlos</p>
homocisteína plasmática <ul style="list-style-type: none"> Indicado se o diagnóstico não for claro e houver suspeita de homocistinúria, principalmente em uma criança com cristalino deslocado e suspeita de deficiência mental. 	<p>os níveis não são elevados</p>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Dissecção da aorta não associada à síndrome de Marfan	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum achado oftalmológico ou musculoesquelético. História familiar relevante de dissecções em familiares. 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreamento de mutações nos genes de aneurisma e dissecção da aorta torácica, inclusive TGFBR1/TGFBR2,[19] ACTA2,[20] MYH11,[21] SMAD3[22] e TGFBR2.[23] [24]
Valva aórtica bicúspide	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum achado oftalmológico ou musculoesquelético, embora ocorra ocasionalmente na síndrome de Marfan. 	<ul style="list-style-type: none"> Ecocardiografia, tomografia computadorizada (TC) do tórax ou ressonância nuclear magnética (RNM) do tórax mostrarão valva aórtica bicúspide anormal.
Síndrome de Ehlers-Danlos	<ul style="list-style-type: none"> Hipermobilidade articular é a manifestação mais comum. A variedade do tipo IV, que costuma afetar a aorta, é caracterizada por pele fina e doenças hemorrágicas com aumento de hematomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia de pele para colágeno anormal e teste de ácido desoxirribonucleico (DNA) para mutação genética.
Deformidade de Erdheim	<ul style="list-style-type: none"> Dilatação em frasco da raiz aórtica, como acontece na síndrome de Marfan, mas sem achados oftalmológicos ou musculoesqueléticos e sem história familiar. 	<ul style="list-style-type: none"> Não há exames de diferenciação.
Homocistinúria	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas são muito semelhantes. Osteoporose generalizada e distúrbios de desenvolvimento mental com maior probabilidade em homocistinúria. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de homocisteína plasmática são elevados.
Síndrome de Loeys-Dietz	<ul style="list-style-type: none"> Sem subluxação do cristalino associada. A dissecção da aorta ocorre em um diâmetro muito menor.[25] Úvula bífida ou fenda palatina. Tortuosidade arterial. Hipertelorismo. 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreamento de mutação nos genes TGFBR1/TGFBR2.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Klinefelter (XXY)	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma subluxação do cristalino ou aneurisma aórtico associados. Deficiência mental. Hipogonadismo. 	<ul style="list-style-type: none"> Cariótipo revela cromossomo X extra.
Síndrome de hiper mobilidade marfanoide	<ul style="list-style-type: none"> Ligada ao cromossomo X. Sem comprometimento ocular ou cardíaco. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum gene identificado.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico propostos pelo International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlim, 1986[2]

Presença de 3 dos 4 critérios primários:

- História familiar
- Subluxação do cristalino (ectopia lentis)
- Achados musculoesqueléticos
- Dilatação ou dissecção da aorta.

Critérios de diagnóstico revisados para a síndrome de Marfan[15]

Simplificados da seguinte maneira:

História familiar negativa: 2 critérios primários e 1 critério secundário

História familiar positiva (em um dos pais, irmão ou filho) ou mutação genética documentada, na família e no paciente, do gene da fibrilina-1: 1 critério primário e 1 critério secundário.

Critérios primários:

- Dilatação ou dissecção da aorta
- Subluxação do cristalino
- Ectasia dural
- Achado de 4 das seguintes características musculoesqueléticas: pectus excavatum, proporção envergadura do braço/altura >1.05, escoliose, extensão do cotovelo reduzida (<170 graus), sinal do punho e sinal do polegar, pé plano (pé chato) e acetábulo protruso.

Critérios secundários:

- Hiper mobilidade
- Palato de arco alto
- Aparência facial
- Córnea plana
- Aumento do tamanho da órbita axial
- Prolapso da valva mitral com regurgitação

- Aumento do tamanho da artéria pulmonar
- Valva mitral calcificada com <40 anos
- Dissecção da aorta descendente ou aneurisma abdominal com <50 anos
- Pneumotórax
- Vesículas subpleurais enfisematosas apicais
- Estrias
- Hérnia incisional.

Nosologia de Ghent revisada para a síndrome de Marfan[16]

Um painel de especialistas internacionais elaborou uma nosologia de Ghent revisada que prioriza as manifestações cardiovasculares (especificamente, aneurisma da raiz aórtica) e ectopia lentis, que são as características clínicas principais. A presença dessas 2 características é suficiente para o diagnóstico comprovado da síndrome de Marfan. Na ausência de uma dessas características, é preciso haver a presença de uma mutação de fibrilina-1 (FBN1) genuína ou uma combinação de manifestações sistêmicas. Estes critérios podem retardar o diagnóstico definitivo da síndrome de Marfan, mas diminuem o risco de diagnóstico prematuro ou incorreto e facilitam a discussão global sobre riscos e diretrizes de tratamento.[26] [27] Ectasia dural não é mais um achado importante, pois é inespecífica e também pode estar presente na síndrome de Ehlers-Danlos.

Abordagem passo a passo do tratamento

Como não existe nenhum tratamento curativo, o tratamento visa evitar complicações cardíacas,[29] oftalmológicas e musculoesqueléticas e varia de acordo com os sintomas individuais.

Dilatação da aorta

Dilatação, dissecção e ruptura da aorta ocorrem em pessoas com síndrome de Marfan. Dissecção e ruptura da aorta são consideradas complicações da síndrome, enquanto a dilatação da aorta é considerada parte da síndrome.

Em pacientes com dilatação da aorta, se a proporção entre a área da raiz aórtica e a altura do corpo for <10 ou o diâmetro da aorta for aproximadamente <4.5 cm (<4.0 cm em mulheres em idade fértil), a terapia com betabloqueadores (ou verapamil, um bloqueador dos canais de cálcio) será instituída para evitar dilatação adicional da aorta. Os betabloqueadores demonstraram reduzir a taxa de crescimento da aorta e o risco de complicações como dissecção e ruptura da aorta.[30] No entanto, 20% das crianças com síndrome de Marfan têm asma e, nesses casos, os betabloqueadores são contraindicados. Losartana ou outro antagonista do receptor de angiotensina II pode ser usado no lugar.[31] Ensaios clínicos sobre losartana estão demonstrando igual eficácia na prevenção de dilatação da raiz aórtica.[32]

A cirurgia eletiva é recomendada assim que o diâmetro da aorta medir de 4.5 cm a 5 cm (mais precocemente em pacientes sintomáticos com dor torácica) ou se a proporção entre área da raiz aórtica e altura do corpo for >10 . [31] [33] A cirurgia é indicada mais precocemente (com diâmetro da aorta >4.2 cm) em mulheres em idade fértil. Em mulheres grávidas, existe um risco significativo de dissecção quando a raiz aórtica tem ≥ 4.2 cm.[34] A medição da proporção entre a raiz aórtica e a altura do corpo é levada em consideração e, se essa proporção for >10 , a cirurgia eletiva será provável, mas a decisão sobre exatamente quando operar poderá variar entre os cirurgiões.

A reimplantação de David modificada com substituição da raiz aórtica e preservação da valva aórtica tem uma chance de 91% a 97% de não exigir uma nova operação em 10 anos se realizada em um centro com vasta experiência e taxa de mortalidade pós-operatória após procedimento eletivo $<1\%$. [35] [36] Uma opção de segunda linha é a substituição da raiz aórtica por um enxerto Dacron e uma valva mecânica, mas atualmente isso só é indicado fora dos centros que realizam a reimplantação da valva aórtica de David modificada. Finalmente, tem sido constatado que a operação de remodelagem da raiz tem resultados piores que a operação de reimplantação de David.

Após a cirurgia para dilatação grave da aorta, terapia vitalícia com betabloqueadores (ou verapamil ou losartana se os betabloqueadores forem contraindicados ou não tolerados) será indicada. Os pacientes com valvas mecânicas precisarão de terapia com varfarina pela vida toda, e os pacientes que tiverem material protético, seja valva ou enxerto, precisarão de profilaxia com antibióticos para procedimentos odontológicos e quaisquer procedimentos invasivos futuros.[37]

Evidências preliminares, provenientes de avaliação de resultados de ensaios clínicos consistentes, sugerem que os inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas do receptor de angiotensina II podem desacelerar a progressão da dilatação aórtica na síndrome de Marfan.[32] O uso de losartana (um antagonista do receptor de angiotensina II) isoladamente e em combinação com betabloqueadores mostrou resultados positivos em retardar a progressão da dilatação aórtica em ensaios clínicos preliminares.[38] [39] [40] Embora os resultados desses ensaios iniciais sejam promissores, a losartana ainda está sendo avaliada em ensaios clínicos randomizados controlados por

placebo. Um ensaio clínico grande comparou a losartana com o betabloqueador atenolol em crianças e adultos jovens com síndrome de Marfan.[41] Ele apontou que a losartana e o atenolol são igualmente eficazes na redução da dilatação da raiz aórtica em 3 anos. A discussão continua quanto aos méritos relativos de atenolol e losartana.[42] [43] [44] [45] Alguns médicos recomendam o uso de ambos como medicamentos complementares.[46] Estão surgindo evidências de que a resposta do paciente à losartana depende do tipo de mutação de fibrilina-1 (FBN1).[47] São necessários ensaios clínicos maiores para estabelecer o papel da losartana no manejo da síndrome de Marfan.

Achados musculoesqueléticos e ectasia dural

Escoliose e cifoescoliose são frequentemente observadas em adolescentes em fase de crescimento. Curvas de 20 a 40 graus requerem órteses ortopédicas e, para curvas maiores, a correção cirúrgica com hastes de Harrington e artrodese é necessária. Hastes telescópicas estão se tornando cada vez mais populares para crianças pequenas.[48] A espondilolistese <30 graus também é tratada com órteses, enquanto um deslocamento maior exige realinhamento cirúrgico.

Pectus excavatum e carinatum geralmente são corrigidos de forma cirúrgica somente quando há comprometimento cardiopulmonar. A cirurgia não é indicada para fins cosméticos em virtude dos potenciais riscos, a não ser que ocorram problemas psicológicos graves com relação à imagem corporal. O trabalho experimental com imobilização por pressão para pectus carinatum e sucção para pectus excavatum é promissor.[49]

A dor artrítica é controlada clinicamente, mas artrite avançada em adultos decorrente de acetábulo protruso pode exigir artroplastia de quadril. Analgésicos leves e palmilhas e calçados ortopédicos podem ser recomendados nos casos de pé plano doloroso, com cirurgia dos pés sendo necessária apenas raramente.

Ectasia dural costuma ser uma condição assintomática e raramente precisa de tratamento, como analgésicos para lombalgia ou neurocirurgia caso ocorram sintomas neurológicos (por exemplo, dor ou dormência nas pernas).

Achados oftalmológicos

Erros refrativos são corrigidos com óculos de grau/lentes de contato ou podem requerer cirurgia. A subluxação do cristalino é tratada com uma combinação de óculos de grau/lentes de contato e colírios de atropina 1% ou com cirurgia. Cataratas são tratadas com remoção cirúrgica do cristalino e lentes de contato, se toleradas pelo paciente, ou implantação de lente intraocular na câmara anterior ou posterior.[50] Glaucoma requer tratamento medicamento, cirurgia ou uma combinação de ambos (consulte os tópicos sobre glaucoma para obter mais detalhes a respeito do tratamento específico).

Rupturas retinianas ou descolamento de retina exigem atenção imediata. Fotocoagulação com laser de argônio ou criocoagulação transconjuntival é necessária para rupturas retinianas, enquanto o reparo cirúrgico é necessário nos casos de descolamento de retina.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
dilatação da aorta, satisfazendo os critérios de indicação para cirurgia		
	1a	reimplantação de David modificada com substituição da raiz da aorta e preservação da valva aórtica
	mais	profilaxia da endocardite antes de procedimentos de alto risco
	2a	substituição da raiz da aorta por um enxerto Dacron e uma valva mecânica
	mais	anticoagulação pós-operatória vitalícia
	mais	profilaxia da endocardite antes de procedimentos de alto risco
	3a	operação de remodelagem da raiz
	mais	profilaxia da endocardite antes de procedimentos de alto risco
descolamento ou ruptura da retina		
	1a	fotocoagulação com laser de argônio, criocoagulação transconjuntival ou reparo cirúrgico

Em curso		(resumo)
dilatação da aorta, não satisfazendo indicações para cirurgia após cirurgia aórtica		
	1a	betabloqueador
	2a	antagonista do receptor de angiotensina II
	3a	verapamil
miopia		
	1a	lentes corretivas
	2a	cirurgia
subluxação/luxação do cristalino		
■ correção óptica possível, sem subluxação do cristalino anterior, sem luxação na cavidade vítrea	1a	óculos de grau/lentes de contato com ou sem colírios de atropina
■ correção óptica impossível, subluxação do cristalino anterior com	1a	experiência com lentes de contato

Em curso		(resumo)
glaucoma secundário ou luxação na cavidade vítrea	2a	cirurgia
descolamento de retina		
	1a	recolagem cirúrgica
catarata		
	1a	remoção cirúrgica do cristalino e implantação de lente intraocular
escoliose/cifoescoliose		
	1a	órteses ortopédicas
	2a	cirurgia
pectus excavatum/carinatum grave com evidência de comprometimento cardiopulmonar		
	1a	cirurgia
artropatia e/ou espondilolistese		
	1a	fisioterapia e analgésicos
	2a	cirurgia

Opções de tratamento

Agudo

dilatação da aorta, satisfazendo os critérios de indicação para cirurgia

- 1a reimplantação de David modificada com substituição da raiz da aorta e preservação da valva aórtica**
- » A cirurgia eletiva é recomendada assim que o diâmetro da aorta medir de 4.5 cm a 5 cm (mais precocemente em pacientes sintomáticos com dor torácica) ou se a proporção entre área da raiz aórtica e altura do corpo for >10 .^[31] ^[33] A cirurgia é indicada mais precocemente (com diâmetro da aorta >4.2 cm) em mulheres em idade fértil que desejam engravidar. Em mulheres grávidas, existe um risco de dissecação quando a raiz aórtica tem ≥ 4.2 cm.^[34] A medição da proporção entre a raiz aórtica e a altura do corpo é levada em consideração e, se essa proporção for >10 , a cirurgia eletiva será provável, mas a decisão sobre exatamente quando operar poderá variar entre os cirurgiões. A cirurgia apresenta 91% a 97% de chances de não exigir uma nova operação em 10 anos se realizada em um centro com vasta experiência e se a taxa de mortalidade pós-operatória após procedimento eletivo for inferior a 1%.^[35] ^[36]
- mais profilaxia da endocardite antes de procedimentos de alto risco**
- » As diretrizes recomendam que os pacientes que tiverem material protético, seja valva ou enxerto, precisarão de profilaxia com antibióticos para procedimentos invasivos voltados para estreptococos do grupo viridans.^[37]
- » Administrado em dose única 30 a 60 minutos antes de todos os procedimentos odontológicos que envolvem manipulação do tecido gengival ou da região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral; procedimentos invasivos do trato respiratório que envolvem incisão ou biópsia da mucosa respiratória; procedimentos na pele, nas estruturas cutâneas e tecidos musculoesqueléticos infectados.
- » As cefalosporinas não devem ser usadas em pessoas com história de anafilaxia, angioedema ou urticária com penicilinas ou ampicilina.
- 2a substituição da raiz da aorta por um enxerto Dacron e uma valva mecânica**

Agudo

» Esse procedimento atualmente só é indicado fora dos centros que realizam reimplantação de David modificada da valva aórtica, pois tem risco maior de complicações pós-operatórias, como infecção do enxerto, endocardite ou acidente vascular cerebral (AVC), trombose da valva e sangramento devido ao uso vitalício de varfarina para anticoagulação.

mais anticoagulação pós-operatória vitalícia

Opções primárias

» **varfarina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR (alvo: 2.5 a 3.5)

» Pacientes com valvas mecânicas precisarão de terapia vitalícia com varfarina.

» Os fatores que aumentam o risco de sangramento importante com varfarina incluem anticoagulação de intensidade alta (razão normalizada internacional [INR] >4.0), idade superior a 65 anos, INR extremamente variável, história de sangramento gastrointestinal, hipertensão, doença vascular cerebral, cardiopatia grave, anemia, malignidade, trauma, insuficiência renal, medicamentos concomitantes e terapia com varfarina de longa duração.

mais profilaxia da endocardite antes de procedimentos de alto risco

» As diretrizes recomendam que os pacientes que tiverem material protético, seja valva ou enxerto, precisarão de profilaxia com antibióticos para procedimentos invasivos voltados para estreptococos do grupo viridans.[37]

» Administrado em dose única 30 a 60 minutos antes de todos os procedimentos odontológicos que envolvem manipulação do tecido gengival ou da região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral; procedimentos invasivos do trato respiratório que envolvem incisão ou biópsia da mucosa respiratória; procedimentos na pele, nas estruturas cutâneas e tecidos musculoesqueléticos infectados.

» As cefalosporinas não devem ser usadas em pessoas com história de anafilaxia, angioedema ou urticária com penicilinas ou ampicilina.

3a operação de remodelagem da raiz

Agudo

mais

» Esse procedimento também tem mostrado resultados piores que a operação de reimplantação de David.

profilaxia da endocardite antes de procedimentos de alto risco

» As diretrizes recomendam que os pacientes que tiverem material protético, seja valva ou enxerto, precisarão de profilaxia com antibióticos para procedimentos invasivos voltados para estreptococos do grupo viridans.[37]

» Administrado em dose única 30 a 60 minutos antes de todos os procedimentos odontológicos que envolvem manipulação do tecido gengival ou da região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral; procedimentos invasivos do trato respiratório que envolvem incisão ou biópsia da mucosa respiratória; procedimentos na pele, nas estruturas cutâneas e tecidos musculoesqueléticos infectados.

» As cefalosporinas não devem ser usadas em pessoas com história de anafilaxia, angioedema ou urticária com penicilinas ou ampicilina.

descolamento ou ruptura da retina

1a

fotocoagulação com laser de argônio, criocoagulação transconjuntival ou reparo cirúrgico

» Rupturas retinianas podem ser reparadas por meio de fotocoagulação com laser de argônio e/ou criocoagulação transconjuntival. O descolamento de retina requer cirurgia. As opções cirúrgicas, fivela escleral, vitrectomia ou ambas, dependem da complexidade do descolamento, do estado do cristalino e da gravidade da luxação.

» As técnicas vitreoretinianas atualmente disponíveis resultam na recolocação bem-sucedida da retina em >80% dos olhos.[51] [52]

Em curso

dilatação da aorta, não satisfazendo indicações para cirurgia após cirurgia aórtica

1a

betabloqueador

Opções primárias

» **metoprolol**: adultos: 25 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de

Em curso

acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

Opções secundárias

» **atenolol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **bisoprolol**: adultos: 1.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

» Foi constatado que o tratamento com betabloqueadores reduz a taxa de crescimento da aorta e o risco de complicações como dissecação e ruptura da aorta.[30]

» Metoprolol é mais comumente usado; no entanto, atenolol ou bisoprolol também pode ser usado como opções alternativas.

» Em pacientes adultos com diâmetro da aorta <4.5 cm, isso pode impedir dilatação adicional significativa por muitos anos.

» Considerações especiais e ajustes de dose são necessários para crianças. Geralmente, atenolol é o betabloqueador de escolha em pacientes pediátricos.

» Ao ajustar a dose até obter o efeito desejado, evite pressão arterial (PA) sistólica <100 mmHg e frequência cardíaca muito <60 batimentos por minuto.

2a antagonista do receptor de angiotensina II

Opções primárias

» **losartana**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **irbesartana**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 75-300 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Em curso

» **candesartana**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 4-32 mg por via oral uma vez ao dia

» Algumas evidências iniciais sugerem que os inibidores da ECA e os antagonistas do receptor de angiotensina II (por exemplo, losartana, irbesartana, candesartana) podem desacelerar a progressão da dilatação aórtica na síndrome de Marfan, e esses tratamentos requerem avaliações adicionais.[30] O uso de losartana isoladamente e em combinação com betabloqueadores mostrou resultados positivos em retardar a progressão da dilatação aórtica em ensaios clínicos preliminares.[38] [39] [40] Embora os resultados desses ensaios iniciais sejam promissores, a losartana ainda está sendo avaliada em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. Um ensaio clínico grande comparou a losartana com o betabloqueador atenolol em crianças e adultos jovens com síndrome de Marfan.[41] Ele apontou que a losartana e o atenolol são igualmente eficazes na redução da dilatação da raiz aórtica em 3 anos. A discussão continua quanto aos méritos relativos de atenolol e losartana.[42] [43] [44] [45] Alguns médicos recomendam o uso de ambos como medicamentos complementares.[46]

» Estão surgindo evidências de que a resposta do paciente à losartana depende do tipo de mutação de fibrilina-1 (FBN1).[47] São necessários ensaios clínicos maiores para estabelecer o papel da losartana no manejo da síndrome de Marfan.

3a

verapamil**Opções primárias**

» **verapamil**: adultos: 40-80 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia

» Administrado se os betabloqueadores ou antagonistas do receptor de angiotensina II forem contraindicados ou não tolerados.

» Ao ajustar a dose até obter o efeito desejado, evite pressão arterial (PA) sistólica <100 mmHg e frequência cardíaca muito <60 batimentos por minuto.

miopia

1a

lentes corretivas

Em curso

» O tratamento pode ser feito por correção esférica côncava com óculos de grau ou lentes de contato. Se presente, o astigmatismo também deve ser corrigido.

2a **cirurgia**

» A cirurgia (extração do cristalino transparente e implantação de lente intraocular) pode ser realizada quando óculos de grau ou lentes de contato não são suficientes e/ou não são tolerados.^[53]

subluxação/luxação do cristalino

- **correção óptica possível, sem subluxação do cristalino anterior, sem luxação na cavidade vítrea**

1a **óculos de grau/lentes de contato com ou sem colírios de atropina****Opções primárias**

» **atropina oftálmica:** crianças: (0.5%) 1-2 gotas no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia; adultos: (1%) 1-2 gotas no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia

» Subluxação/luxação do cristalino pode causar sintomas visuais cuja gravidade varia dependendo do grau de deslocamento do cristalino.

» Se a subluxação for leve, o paciente verá pela parte fática da pupila. A correção óptica com óculos de grau ou lentes de contato é indicada como tratamento de primeira linha quando possível.

» Se a subluxação for grande o suficiente, o paciente verá pela parte afática da pupila.

» A dilatação da pupila com atropina e a correção óptica com lentes de contato são indicadas quando possível.

- **correção óptica impossível, subluxação do cristalino anterior com glaucoma secundário ou luxação na cavidade vítrea**

1a **experiência com lentes de contato**

» Pode-se experimentar o uso de lentes de contato antes ou depois da remoção do cristalino. Se toleradas, elas podem ser suficientes para corrigir a visão sem implante de uma lente intraocular.^[50]

2a **cirurgia**

» A extração do cristalino e a implantação de lentes intraoculares serão indicadas se a borda do cristalino atravessar a pupila e a correção óptica não for possível.

» Subluxação do cristalino anterior com glaucoma secundário é uma indicação para

Em curso

extração do cristalino e implantação de lentes intraoculares primárias ou secundárias. A vítreo-lensectomia via pars plana é outra opção terapêutica nesse caso.[54] Vitrectomia via pars plana também é indicada quando há subluxação do cristalino na cavidade vítrea.

» Quando a implantação de uma lente intraocular é necessária, lentes da câmara posterior são recomendadas porque elas reduzem as complicações de descentralização da lente. Essas lentes são suturadas no lugar por fixação da esclera e/ou íris.[18] [55] As lentes podem ser posicionadas na câmara anterior.[50]

descolamento de retina

1a **recolagem cirúrgica**

» O descolamento de retina ocorre raramente na síndrome de Marfan como evento ocular primário, mas acontece com mais frequência como resultado de vítreo-lensectomia.[51] [52] [54]

catarata

1a **remoção cirúrgica do cristalino e implantação de lente intraocular**

» As complicações relacionadas à cirurgia de catarata são maiores em pacientes com síndrome de Marfan em comparação com a população geral devido à fraqueza zonular. O risco de ruptura da cápsula posterior com perda vítrea e luxação da lente intraocular no vítreo é elevado. O uso de anéis de tensão capsular no período intraoperatório reduz essas complicações.

escoliose/cifo escoliose

1a **órteses ortopédicas**

» Escoliose e cifo escoliose são frequentemente observadas em adolescentes em fase de crescimento. Curvas de 20 a 40 graus exigem o uso de órteses ortopédicas por cerca de 23 horas por dia.

2a **cirurgia**

» Escoliose e cifo escoliose são frequentemente observadas em adolescentes em fase de crescimento. Curvas superiores a 40 graus requerem correção cirúrgica com hastes de Harrington e fusão espinhal ou hastes telescópicas com aumento magnético que estão

Em curso

se tornando cada vez mais populares para crianças pequenas.[48] [56]

pectus excavatum/carinatum grave com evidência de comprometimento cardiopulmonar

1a cirurgia

» Requer correção cirúrgica se houver comprometimento respiratório. O esterno deformado e as costelas são retificados com o uso de uma barra de metal.[57] A cirurgia geralmente não é indicada para fins cosméticos devido aos riscos em potencial. Se for necessária uma cirurgia cardíaca aberta, ela deverá ser realizada antes da correção esternal, se possível.

artropatia e/ou espondilolistese

1a fisioterapia e analgésicos

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

OU

» **ibuprofeno**: crianças: 5-10 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 40 mg/kg/dia; adultos: 400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

-ou-

» **naproxeno**: adultos: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

Dose expressa como naproxeno base.

-ou-

» **diclofenaco potássico**: adultos: 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia quando necessário, máximo de 150 mg/dia

-ou-

» **indometacina**: adultos: 25-50 mg por via oral (liberação imediata) duas a três vezes ao dia quando necessário, máximo de 200 mg/dia

--E--

» **omeprazol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

» Espondilolistese ou ectasia dural pode resultar em lombalgia. A dor artrítica leve é tratada clinicamente e com fisioterapia. A espondilolistese <30 graus também pode ser tratada com órteses, enquanto um deslocamento maior precisa de cirurgia.

» Analgésicos leves (por exemplo, paracetamol, ibuprofeno) e calçados ortopédicos podem ser recomendados nos casos de pé plano doloroso, com cirurgia dos pés sendo necessária apenas raramente.

» Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser tomados junto com varfarina, se ambos forem tomados regularmente, e a dose de varfarina for ajustada para manter a INR.

» O omeprazol pode ser adicionado à terapia com AINEs para prevenir úlceras induzidas por AINEs; no entanto, pode prolongar a eliminação de varfarina e aumentar a INR.

2a

cirurgia

» Raramente necessária. Consulte um especialista em ortopedia para buscar orientação e tratamento. A espondilolistese >30 graus precisará de realinhamento cirúrgico. Artrite avançada em adultos devido a acetábulo protruso pode exigir artroplastia de quadril.

Novidades

Stent externo para dar suporte à aorta

O procedimento experimental envolve um tubo de malha, feito sob medida usando técnicas de design auxiliado por computador e colocado ao redor da raiz da aorta. O acompanhamento em longo prazo está a caminho para avaliar o procedimento, que está disponível somente em alguns centros especializados.^[33] ^[58] ^[59]

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com diâmetro aórtico <4.5 cm ou proporção entre área da raiz aórtica e altura do corpo <10 , tratados com betabloqueadores ou verapamil, são submetidos a uma nova ecocardiografia e tomografia computadorizada (TC) do tórax depois de 3 a 6 meses, e depois a tendência é seguida em intervalos anuais. A ressonância nuclear magnética (RNM) do tórax é preferida para avaliação de acompanhamento a fim de evitar o acúmulo de radiação.

Depois de cirurgia eletiva e tamanho aórtico estável, uma ecocardiografia anual e RNM do tórax (a cada 2 a 3 anos) são realizadas para verificar a condição da aorta restante.

Depois de dissecação aguda ou reparo cirúrgico de dissecação crônica, um checkup inicial deve ser marcado a cada 3 meses e, depois, a cada 1 a 2 anos e incluir ecocardiografia e RNM/TC do tórax.

Os pacientes com síndrome de Marfan também precisam de cuidados oftalmológicos de rotina para a correção óptica de erros refrativos, monitoramento periódico da pressão intraocular e exame do segmento anterior com lâmpada de fenda para avaliar a localização e opacidades do cristalino. O exame de fundo de olho com dilatação da pupila é realizado periodicamente em todos os casos, prestando atenção a alterações retinianas periféricas, rupturas ou descolamento.

Atenção específica e monitoramento mais frequente (uma vez por trimestre) são necessários em gestantes ou mulheres que pretendem engravidar. Esses pacientes também devem receber aconselhamento genético sobre o risco de 50% de transmitir a condição para os filhos. Com base em uma mutação da fibrilina-1 de causa conhecida, o aconselhamento antes da gestação deve incluir orientações sobre opções de diagnóstico pré-natal com biópsia de vilosidade coriônica com 11 semanas de gestação, ou diagnóstico genético pré-implantacional para garantir que o feto não seja afetado.[28] [66]

Instruções ao paciente

Pode ser difícil fazer recomendações sobre quais esportes são seguros para esses pacientes, normalmente jovens. Em geral, o fator comum associado à precipitação de dissecação aguda da aorta é o rápido movimento torácico superior ao se esforçar. Isso pode incluir: netball, basquete, tênis, golfe, beisebol, futebol americano, girar um machado ou uma espada, levantamento de peso ou levantar algo pesado repentinamente. Ciclismo, jogging (corrida em ritmo leve) e natação leve são esportes aparentemente seguros. Os esportes contraindicados incluem levantamento de peso pesado e corrida de longas distâncias, envolvendo esforço físico prolongado em capacidade máxima. Após a cirurgia, as restrições não são tão rígidas, mas o esforço ainda não é recomendado.

Os pacientes são instruídos a buscar um exame oftalmológico imediato se desenvolverem sintomas oftalmológicos como percepção de moscas volantes (miodesopsia), luzes piscando (fotopsia), brilho ou defeito no campo visual.

Complicações

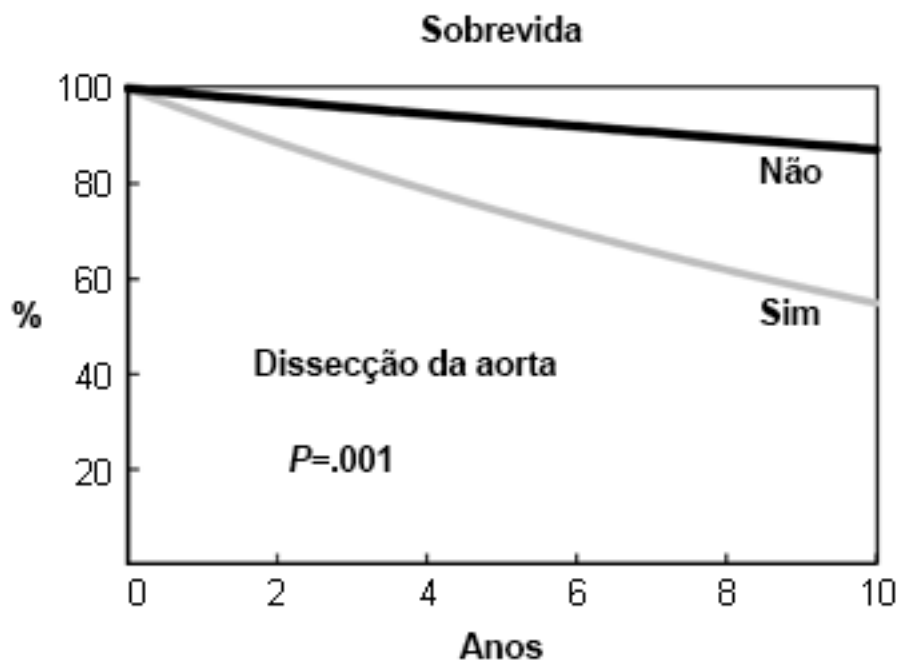
Complicações	Período de execução	Probabilidade
aneurisma do óstio coronariano após reparo aórtico	longo prazo	baixa
O risco depende do método usado para recolocar o botão da artéria coronária.		
dissecção aguda/ruptura da aorta	variável	alta
<p>Pode se manifestar com: dor torácica intensa e lancinante de início súbito; pulsos ausentes; confusão; taquicardia; perda da consciência; sinais de isquemia abdominal; pressão arterial (PA) diferente entre os braços, pressão de pulso alta devido à regurgitação aórtica ou sons cardíacos abafados secundários a tamponamento.</p> <p>A dor costuma estar associada a um movimento torácico superior rápido ao se esforçar (por exemplo, girar um machado ou uma espada), golfe, basquete, beisebol, tênis ou levantamento de peso.</p> <p>Dor abdominal ou no ombro esquerdo não é incomum.</p> <p>A dor pode estar ausente, especialmente em pacientes que estão tomando corticosteroides.</p> <p>Requer cirurgia imediata assim que for confirmada por ecocardiografia e tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM) do tórax. As exceções são cirurgia cardíaca prévia, dissecção por mais de alguns dias, história de doença arterial coronariana (DAC) e terapia anticoagulante.</p> <p>O cateterismo cardíaco é recomendado em pacientes com cirurgia cardíaca prévia e naqueles com possível DAC.</p> <p>A dissecção aguda além da artéria subclávia esquerda é tratada inicialmente de forma clínica, a não ser que existam evidências de isquemia distal.</p> <p>Após a cirurgia para dissecção da aorta, recomenda-se terapia vitalícia com betabloqueadores (ou verapamil se os betabloqueadores forem contraindicados ou não tolerados).</p>		
dissecção crônica da aorta	variável	alta
<p>Geralmente observada após cirurgia cardíaca prévia.</p> <p>Os pacientes precisam ser submetidos a uma investigação abrangente para cirurgia. A maioria requer substituição do arco aórtico inicial além de uma inserção prévia de enxerto na aorta ascendente usando o chamado procedimento de tromba de elefante.^[62]</p> <p>Uma segunda etapa do procedimento de tromba de elefante é necessária 2 a 4 meses após a operação.</p> <p>Em muitos pacientes, a aorta inteira é substituída porque a aorta enfraquecida dissecada se transforma em um aneurisma.</p> <p>Após a cirurgia para dissecção da aorta, recomenda-se terapia vitalícia com betabloqueadores (ou verapamil se os betabloqueadores forem contraindicados ou não tolerados).</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
dilatação da aorta contínua	variável	média
<p>A parede da aorta enfraquecida continua a ser muito pressionada pelo fluxo pulsátil.</p> <p>Se a dilatação aumentar mais de 2 mm a cada 6 meses ou a proporção entre área da raiz aórtica e altura do corpo for 10 apesar do tratamento medicamentoso, o encaminhamento cirúrgico será recomendado.</p>		
regurgitação aórtica sintomática	variável	média
Ocorre com dilatação da raiz aórtica.		
pneumotórax espontâneo	variável	média
Pode ser recorrente. Recomenda-se a realização de cirurgia preventiva após 1 a 3 episódios, de acordo com a gravidade.[64] [65]		
regurgitação mitral grave	variável	baixa
<p>O prolapso da valva mitral normalmente evolui para regurgitação grave da valva mitral, especialmente em mulheres.</p> <p>A cirurgia é indicada quando a regurgitação fica grave (grau 4+) ou sintomática, ou quando há evidências de comprometimento hemodinâmico.[63]</p>		
endocardite infecciosa	variável	baixa
Risco baixo na reimplantação de David; risco elevado em procedimento de enxerto valvar composto.		
insuficiência cardíaca	variável	baixa
Valvopatia ou cardiomiopatia intrínseca pode ocorrer e requer encaminhamento a um cardiologista.		
hérnia inguinal/abdominal/incisional sintomática	variável	baixa
Pode ser recorrente.		

Prognóstico

Os fatores mais importantes no tratamento da síndrome de Marfan são o diagnóstico da condição, o acompanhamento rigoroso em longo prazo da expansão aórtica, encaminhamento para cirurgia quando a proporção entre a área da raiz aórtica e a altura do corpo atingir o valor 10 ou o diâmetro da raiz aórtica no seio de Valsalva atingir 4.5 cm a 5.0 cm e cirurgia de emergência para dissecção aguda. A sobrevida em longo prazo é excelente com o controle com betabloqueador e cirurgia quando indicada. A dissecção aguda resulta em redução da sobrevida, mesmo com tratamento bem-sucedido.[6] [7] No entanto, o diagnóstico precoce seguido por manejo clínico e cirúrgico moderno certamente aumentou a qualidade e o tempo de vida.[60]

A cirurgia aórtica durante a gravidez aumentou a chance de preservação das vidas da mãe e do bebê.[61]



*Impacto da dissecção da aorta na sobrevida do paciente
Do acervo de LG Svensson, E Mendrinós, C Pournaras*

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan syndrome

Publicado por: American College of Medical Genetics and Genomics

Última publicação em:
2012

Oceania

Recent developments in the diagnosis of Marfan syndrome and related disorders

Publicado por: Medical Journal of Australia

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease

Publicado por: European Society of Cardiology

Última publicação em:
2017

ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy

Publicado por: European Society of Cardiology

Última publicação em:
2011

ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease

Publicado por: European Society of Cardiology

Última publicação em:
2010

América do Norte

Prevention of infective endocarditis

Publicado por: American Heart Association

Última publicação em:
2007

Oceania

Update on the diagnosis and management of inherited aortopathies, including Marfan syndrome

Publicado por: The Cardiac Society of Australia and New Zealand

Última publicação em:
2016

Artigos principais

- Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988 Mar;29(3):581-94.
- Svensson LG, Blackstone EH, Feng J, et al. Are Marfan syndrome and marfanoid patients distinguishable on long-term follow-up? *Ann Thorac Surg.* 2007 Mar;83(3):1067-74.
- Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, et al. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2006 Nov-Dec;51(6):561-75.
- Summers KM, West JA, Hattam A, et al. Recent developments in the diagnosis of Marfan syndrome and related disorders. *Med J Aust.* 2012 Nov 5;197(9):494-7. [Texto completo](#)
- Isekame Y, Gati S. Cardiac management. In: Child AH, ed. *Diagnosis and management of Marfan syndrome.* London: Springer-Verlag; 2016:39-56.
- Svensson LG, Crawford ES. Marfan syndrome and connective tissue disorders. In: Svensson LG, Crawford ES, eds. *Cardiovascular and vascular disease of the aorta.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 1997:84-104.
- Svensson LG, Khitin L. Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Feb;123(2):360-1.
- Svensson LG, Deglurkar I, Ung J, et al. Aortic valve repair and root preservation by remodeling, reimplantation, and tailoring: technical aspects and early outcome. *J Card Surg.* 2007 Nov-Dec;22(6):473-9.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. [Texto completo](#)
- Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006 Apr 7;312(5770):117-21.

Referências

1. Pyeritz AE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med.* 2000;51:481-510.
2. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988 Mar;29(3):581-94.
3. Grimes SJ, Acheson LS, Mathews AL, et al. Clinical consult: Marfan's syndrome. *Prim Care.* 2004 Sep;31(3):739-42, xii.
4. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet.* 2010 Sep;18(9). [Texto completo](#)

5. Gray JR, Bridges AB, Faed MJ, et al. Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. *J Med Genet.* 1994 Jan;31(1):51-4. [Texto completo](#)
6. Svensson LG, Crawford ES, Coselli JS, et al. Impact of cardiovascular operation on survival in the Marfan patient. *Circulation.* 1989 Sep;80(3 Pt 1):l233-42.
7. Svensson LG, Blackstone EH, Feng J, et al. Are Marfan syndrome and marfanoid patients distinguishable on long-term follow-up? *Ann Thorac Surg.* 2007 Mar;83(3):1067-74.
8. Gillis E, Kempers M, Saleminck S, et al. An FBN1 deep intronic mutation in a familial case of Marfan syndrome: an explanation for genetically unsolved cases? *Hum Mutat.* 2014 May;35(5):571-4.
9. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, et al. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med.* 1990 Oct 4;323(14):935-9.
10. Collod-Bérout G, Le Bourdelles S, Ades L, et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat.* 2003 Sep;22(3):199-208.
11. Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, et al. Marfan syndrome: defective synthesis, secretion, and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J Clin Invest.* 1992 Jan;89(1):79-86. [Texto completo](#)
12. Pilop C, Aregger F, Gorman RC, et al. Proteomic analysis in aortic media of patients with Marfan syndrome reveals increased activity of calpain 2 in aortic aneurysms. *Circulation.* 2009 Sep 15;120(11):983-91.
13. Ramirez F, Dietz HC. Fibrillin-rich microfibrils: Structural determinants of morphogenetic and homeostatic events. *J Cell Physiol.* 2007 Nov;213(2):326-30.
14. Attias D, Stheneur C, Roy C, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFB2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation.* 2009 Dec 22;120(25):2541-9.
15. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996 Apr 24;62(4):417-26.
16. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010 Jul;47(7):476-85.
17. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010 Oct;12(10):1085-91.
18. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, et al. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2006 Nov-Dec;51(6):561-75.
19. Tran-Fadulu V, Pannu H, Kim DH, et al. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFB1 or TGFB2 mutations. *J Med Genet.* 2009 Sep;46(9):607-13.

20. Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet A*. 2010 Oct;152A(10):2437-43.
21. Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet*. 2006 Mar;38(3):343-9.
22. van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet*. 2011 Feb;43(2):121-6.
23. Boileau C, Guo DC, Hanna N, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2012 Jul 8;44(8):916-21. [Texto completo](#)
24. Milewicz DM, Regalado E. Thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. January 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
25. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24;355(8):788-98. [Texto completo](#)
26. Pyeritz RE; American College of Medical Genetics and Genomics. Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):171-7. [Texto completo](#)
27. Summers KM, West JA, Hattam A, et al. Recent developments in the diagnosis of Marfan syndrome and related disorders. *Med J Aust*. 2012 Nov 5;197(9):494-7. [Texto completo](#)
28. Child AH, Aragon-Martin JA, Sage K. Genetic testing in Marfan syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016 Jan;77(1):38-41.
29. Isekame Y, Gati S. Cardiac management. In: Child AH, ed. *Diagnosis and management of Marfan syndrome*. London: Springer-Verlag; 2016:39-56.
30. Thakur V, Rankin KN, Hartling L, et al. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome. *Cardiol Young*. 2013 Aug;23(4):568-81.
31. Svensson LG, Crawford ES. Marfan syndrome and connective tissue disorders. In: Svensson LG, Crawford ES, eds. *Cardiovascular and vascular disease of the aorta*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1997:84-104.
32. Groenink M, Mulder BJ. How to treat Marfan syndrome: an update. *Eur Heart J*. 2016 Mar 21;37(12):986-7.
33. Svensson LG, Khitin L. Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Feb;123(2):360-1.
34. Lipscomb KJ, Smith JC, Clarke B, et al. Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Feb;104(2):201-6.

35. Svensson LG, Deglurkar I, Ung J, et al. Aortic valve repair and root preservation by remodeling, reimplantation, and tailoring: technical aspects and early outcome. *J Card Surg*. 2007 Nov-Dec;22(6):473-9.
36. Svensson LG. Sizing for modified David's reimplantation procedure. *Ann Thorac Surg*. 2003 Nov;76(5):1751-3.
37. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. [Texto completo](#)
38. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006 Apr 7;312(5770):117-21.
39. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3491-500. [Texto completo](#)
40. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, et al. Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc*. 2013 Mar;88(3):271-6
41. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al; Pediatric Heart Network Investigators. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Nov 27;371(22):2061-71.
42. Mallat Z, Tedgui A. Atenolol versus losartan in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):980. [Texto completo](#)
43. Treasure T, Pepper J, Mohiaddin R. Atenolol versus losartan in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):978-9. [Texto completo](#)
44. Ziganshin BA, Mukherjee SK, Elefteriades JA. Atenolol versus losartan in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):977-8. [Texto completo](#)
45. Lacro RV, Dietz HC, Mahony L. Atenolol versus losartan in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):980-1. [Texto completo](#)
46. Cook JR, Clayton NP, Carta L, et al. Dimorphic effects of transforming growth factor-beta signaling during aortic aneurysm progression in mice suggest a combinatorial therapy for Marfan syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Apr;35(4):911-7.
47. Franken R, den Hartog AW, Radonic T, et al. Beneficial outcome of losartan therapy depends on type of FBN1 mutation in Marfan syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Apr;8(2):383-8. [Texto completo](#)
48. Akbarnia BA, Cheung K, Noordeen H, et al. Next generation of growth-sparing techniques: preliminary clinical results of a magnetically controlled growing rod in 14 patients with early-onset scoliosis. *Spine*. 2013 Apr 15;38(8):665-70.
49. Lopez M, Patoir A, Costes F, et al. Preliminary study of efficacy of cup suction in the correction of typical pectus excavatum. *J Pediatr Surg*. 2016 Jan;51(1):183-7. [Texto completo](#)

50. Wagoner MD, Cox TA, Ariyasu RG, et al. Intraocular lens implantation in the absence of capsular support: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2003 Apr;110(4):840-59. [Texto completo](#)
51. Sharma T, Gopal L, Shanmugam MP, et al. Retinal detachment in Marfan syndrome: clinical characteristics and surgical outcome. *Retina*. 2002 Aug;22(4):423-8.
52. Lee SY, Ang CL. Results of retinal detachment surgery in Marfan syndrome in Asians. *Retina*. 2003 Feb;23(1):24-9.
53. Siganos DS, Siganos CS, Popescu CN, et al. Clear lens extraction and intraocular lens implantation in Marfan's syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2000 May;26(5):781-4.
54. Hubbard AD, Charteris DG, Cooling RJ. Vitreolensectomy in Marfan's syndrome. *Eye*. 1998;12 (Pt 3a):412-6.
55. Vadalà P, Capozzi P, Fortunato M. Intraocular lens implantation in Marfan's syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000 Jul-Aug;37(4):206-8.
56. Sugrue PA, O'Shaughnessy BA, Blanke KM, et al. Rapidly progressive Scheuermann's disease in an adolescent after pectus bar placement treated with posterior vertebral-column resection: case report and review of the literature. *Spine*. 2013 Feb 15;38(4):E259-62.
57. Nuss D, Kelly RE Jr, Croitoru DP et al. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. *J Pediatr Surg*. 1998 Apr;33(4):545-52.
58. National Institute for Health and Care Excellence. External aortic root support in Marfan syndrome. May 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
59. Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J. Personalised external aortic root support. *Heart*. 2014 Jul;100(13):1065-6.
60. Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart*. 2009 Mar;95(3):173-5.
61. Yates MT, Soppa G, Smelt J, et al. Perioperative management and outcomes of aortic surgery during pregnancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Feb;149(2):607-10.
62. Svensson LG, Kim KH, Blackstone EH, et al. Elephant trunk procedure: newer indications and uses. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jul;78(1):109-16.
63. Bhudia SK, Troughton R, Lam BK, et al. Mitral valve surgery in the adult Marfan syndrome patient. *Ann Thorac Surg*. 2006 Mar;81(3):843-8.
64. Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL, et al. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg*. 1984 Jun;37(6):500-4.
65. Suzuki T, Akiba T, Miyake R, et al. Familial spontaneous pneumothorax in two adult siblings with Marfan syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Oct;16(5):362-4.

66. Thornhill AR, Handyside AH, Ottolini C, et al. Karyomapping - a comprehensive means of simultaneous monogenic and cytogenetic PGD: comparison with standard approaches in real time for Marfan syndrome. J Assist Reprod Genet. 2015 Mar;32(3):347-56. [Texto completo](#)

Imagens

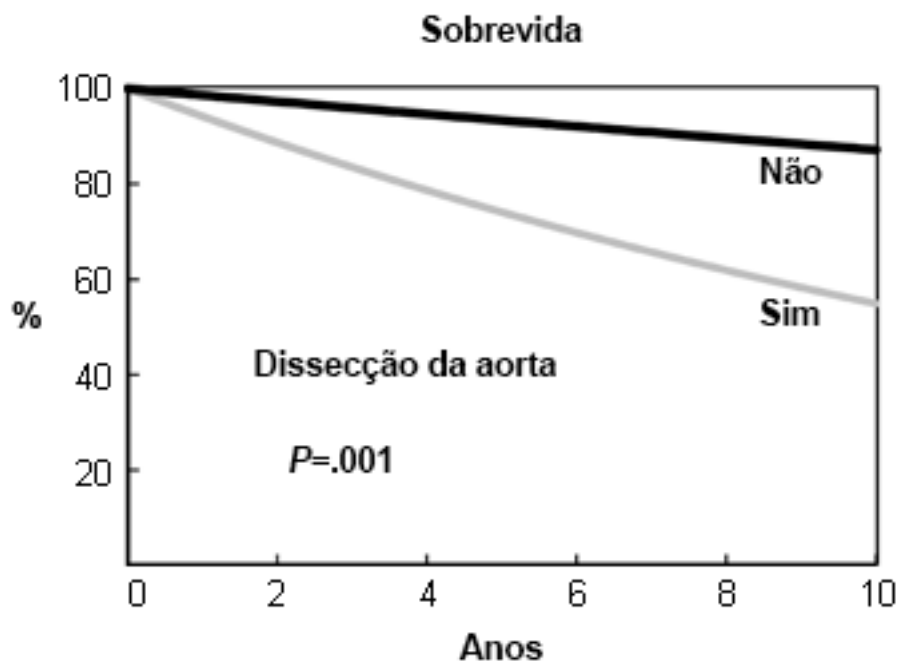


Figura 1: Impacto da dissecção da aorta na sobrevivência do paciente

Do acervo de LG Svensson, E Mendrinós, C Pournaras



Figura 2: Sinal do polegar positivo

Do acervo de LG Svensson, E Mendrinós, C Pournaras

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Anne Child, MD, FRCP

Reader in Cardiovascular Genetics

Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

DIVULGAÇÕES: AC is an author of several references cited in this monograph but has no competing interests.

Maite Tome, MD, PhD

Consultant Cardiologist

Honorary Senior Lecturer, St George's Hospital, University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: MT declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Daniel Judge, MD

Assistant Professor of Medicine

Medical Director, JHU Center for Inherited Heart Disease, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: DJ declares that he has no competing interests.

Reed E. Pyeritz, MD, PhD

Professor of Medicine and Genetics

University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: REP declares that he has no competing interests.