



Manifestações Cardiovasculares em Paciente Portador de Síndrome de Marfan: Relato de Caso

Cardiovascular Manifestations in a Patient With Marfan's Syndrome: Case Report

Eduardo Tadeu Ramos Almeida¹,
Fábio Sergio Ferreira Resende
Fonseca¹,
Flávia Sala Pasquinelli².

RESUMO

Introdução: A síndrome de Marfan (SMF) é uma doença do tecido conjuntivo, com herança autossômica dominante com incidência de 2-3 para cada 10.000 indivíduos. **Casuística:** Relataremos um caso de um paciente portador de Síndrome de Marfan que foi diagnosticado em nosso serviço, e que evoluiu com as alterações cardiovasculares mais importantes descritos nessa síndrome, foi devidamente tratado e acompanhado. Conhecendo-se a etiologia de caráter hereditário autossômico dominante, investigamos e descrevemos também achados cardiovasculares em outros membros da família do paciente. **Discussão:** A Síndrome de Marfan pode afetar vários órgãos, incluindo o esqueleto, olhos, coração e vasos sanguíneos, sendo que os dois últimos são os que possuem maior impacto na sobrevivência dos pacientes. As manifestações cardiovasculares incluem a doença valvar e o acometimento da aorta. O prolapso da válvula mitral é a anormalidade mais comum, podendo acometer até 100% dos pacientes. A dilatação da raiz da aorta, apesar de menos frequente pode evoluir para dissecação, representando, portanto, a maior causa de morbimortalidade. **Conclusão:** A Síndrome de Marfan, apesar de ser a doença do tecido conectivo mais comum, possui um diagnóstico difícil devido a manifestações inespecíficas que podem levar a um subdiagnóstico ou um diagnóstico tardio.

Palavras-chave: Síndrome de Marfan; Doenças do tecido conjuntivo; Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: Marfan syndrome (SMF) and a connective tissue disease with autosomal dominant inheritance with an incidence of 2-3 per 10,000 individuals. **Case Report:** We report a case of a patient with Marfan syndrome who was diagnosed in our service and evolved with the most important cardiovascular changes described in this syndrome, was properly treated and monitored. Knowing the etiology of autosomal dominant hereditary, we also describe and investigated cardiovascular findings in other members of the patient's family. **Discussion:** The Marfan Syndrome can affect various organs, including the skeleton, eyes, heart and blood vessels, and the last two are the ones that have the greatest impact on patient survival. Cardiovascular manifestations include valvular disease and involvement of the aorta. The Mitral valve prolapse and the most common abnormality and may affect up to 100% of patients. The dilation of the aortic root, although less frequently can progress to dissection, representing therefore a major cause of morbidity and mortality. **Conclusion:** The Marfan syndrome, despite being the most common disease of the connective tissue, has a difficult to diagnose due to nonspecific manifestations that can lead to underdiagnosis or delayed diagnosis.

Keywords: Marfan syndrome, connective tissue disease, cardiovascular Disease.

1 Acadêmicos do 6º ano de Medicina, Faculdade de Medicina de Itajubá (FMI/ MG).
2 Médica. Especialista em Cardiologia Pediátrica. Professora da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMI/ MG).

Instituição: Hospital Escola de Itajubá

Recebido em maio de 2014
Aceito em junho de 2014

Correspondência:

Fábio Sergio Ferreira Resende Fonseca
Rua: Rua Águas Quentes 199
Bairro: Umuarama – Passos/MG
CEP: 37902332
E-mail: fabiofonsecca@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan (SMF) é uma doença do tecido conjuntivo, com herança autossômica dominante com incidência de 2-3 para cada 10.000 indivíduos.¹

É causada por uma mutação no gene fibrilina (FBN1) no cromossomo 15, o principal componente da matriz extracelular na formação da estrutura dos tecidos conectivos.²

Não existe predileção geográfica, gênero e raça conhecidos.³

A Síndrome de Marfan pode afetar vários órgãos, incluindo o esqueleto, olhos, coração e vasos sanguíneos, sendo que os dois últimos são os que possuem maior impacto na sobrevida dos pacientes.⁴

As manifestações cardiovasculares incluem a doença valvar e o acometimento da aorta. O prolapso da válvula mitral é a anormalidade mais comum, podendo acometer até 100% dos pacientes. A dilatação da raiz da aorta, apesar de menos frequente pode evoluir para dissecação, representando, portanto a maior causa de morbimortalidade.⁵

A Síndrome de Marfan, apesar de ser a doença do tecido conectivo mais comum, possui um diagnóstico difícil devido a manifestações inespecíficas que podem levar a um subdiagnóstico ou um diagnóstico tardio.⁶

O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de um paciente portador de Síndrome de Marfan, enfatizando suas manifestações cardiovasculares, bem como a presença de 10 membros portadores desta síndrome em sua família em 4 gerações distintas, que vive no Sul do Estado de Minas Gerais, procurando ressaltar a importância do diagnóstico e principalmente do seguimento, que deve ser feito de maneira

adequada a longo prazo, para garantir a sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

RELATO DE CASO

Indivíduo do sexo masculino, 18 anos, (sétimo filho da terceira geração dessa família), apresentou-se com dor torácica súbita, irradiada para pescoço, ombro e costas, que piorava com respiração profunda e ao se deitar, acompanhada de tosse seca e febre baixa, não apresentando fatores de melhora naquela ocasião.

Em 1990 procurou pronto socorro do Hospital Escola, e foi internado com a suspeita de pericardite.

Durante a internação foi avaliado por cardiologista que na ausculta cardíaca observou sopro diastólico em foco Aórtico e Aórtico acessório. Recebeu tratamento com anti-inflamatório não hormonal e evoluiu com melhora dos sintomas recebendo alta e orientação para segmento ambulatorial.

Realizou segmento clínico de maneira irregular, apresentando intolerância progressiva aos esforços.

Posteriormente, após 10 anos, aos 28 anos, evoluiu com dores de forte intensidade em região de escápula direita com irradiação para membros superiores, acompanhada de taquicardia e taquidispneia. Foi admitido e internado no Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá, onde realizou ecocardiograma-Doppler, evidenciando dilatação importante de aorta ascendente.

Embora o Hospital Escola não dispusesse de um serviço que permitisse o diagnóstico através de estudo genético para a Síndrome de Marfan, foi aventado a suspeita para esta síndrome, associando o exame físico aos exames de imagem, como por exemplo, a

Ecocardiografia-doppler e a Cinecoronarioangiografia.

A alta estatura do paciente, a aracnodactilia (Figura 1), sinal do polegar (Figura 2), sinal do punho (Figura 3), razão da envergadura dos membros superiores em relação à altura maior que 1,05 metros (Figura

4), deslocamento medial do maléolo medial, causando pés chatos (Figuras 5 e 6) e palato altamente arqueado (Figura 7) aliado ao exame de Ecocardiograma, evidenciando dilatação de Aorta Ascendente, preencheram os critérios para o diagnóstico de Síndrome de Marfan.⁷



Figura 1 – Sinal Clínico: Aracnodactilia



Figura 2 – Sinal Clínico: Sinal do Polegar



Figura 3 – Sinal Clínico: Sinal do Punho



Figura 4 – Sinal Clínico: Alta Estatura e Razão da Envergadura dos Membros Superiores em Relação a Altura



Figura 5 – Deslocamento Medial do Maléolo Medial



Figura 6 - Pé Chato



Figura 7 – Palato Arqueado

Posteriormente, realizou cateterismo cardíaco por via braquial direita, sem complicações, que evidenciou insuficiência aórtica e hipocontratibilidade difusa de ventrículo esquerdo.

No mesmo ano, em 2000, foi encaminhado para o hospital Beneficência Portuguesa onde realizou novo ecocardiograma, visibilizando aneurisma de aorta ascendente (90mm), insuficiência aórtica de grau severo, insuficiência mitral (secundária) de grau discreto, ventrículo esquerdo com aumento severo da cavidade (90mm), função sistólica normal (fração de ejeção 66%) e pericárdio normal. Realizou ainda Tomografia Computadorizada, evidenciando ectasia fusiforme de aorta ascendente.

Foi submetido à correção cirúrgica com tubo valvado (Carbo-Seal) e reimplante de artérias coronárias, com tempo de circulação extracorpórea de 93 minutos, tempo de pinçamento da aorta de 70 minutos, e tempo de parada circulatória de 8 minutos.

Evoluiu no pós-operatório imediato com pneumotórax à direita, que foi drenado satisfatoriamente. No 2º dia PO, evoluiu com déficit motor em membro superior esquerdo, sendo realizada tomografia computadorizada de

crânio, para diagnóstico de Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi) subcortical frontal.

O ecocardiograma do pós-operatório evidenciou hipocinesia de ventrículo esquerdo de grau importante (F.E = 33%), prótese metálica em posição aórtica normal (gradiente VE-Ao 18mmHg) e tubo em aorta ascendente e pericárdio normal.

Nos dias subsequentes, evoluiu de maneira satisfatória em programa de suporte nutricional combinado e fisiologia respiratória e motora, apresentando-se livre de complicações clínico-cirúrgicas.

Foi realizada angioressonância de aorta torácica, que demonstrou presença de prótese em aorta ascendente com plano de sutura nítido na sua porção mais cranial, sem evidências de alteração de fluxo, hematoma peri-protético em organização, ausência de formações aneurismáticas ou de dissecção ou “Leaking”, ausência de derrame pleural ou pericárdico.

Após 38 dias de internação hospitalar, recebeu alta em boas condições clínicas, sem sinais de insuficiência cardíaca congestiva, com área cardíaca pouco aumentada e anticoagulação favorável (TAP 33%; RNI 2,08).

O anátomo-patológico do retalho cirúrgico demonstrou: degeneração mucoide da túnica média.

O paciente foi orientado a realizar o acompanhamento ambulatorial periódico com cardiologista em município de origem e controle rigoroso da anticoagulação.

Atualmente, faz adequado acompanhamento ambulatorial com cardiologista e está em uso de beta bloqueador Atelonol, realiza anticoagulação com Warfarina, além do controle do TAP/INR periodicamente.

Posteriormente, a partir do caso índice (indivíduo F), realizou-se a investigação dos outros membros da família, representados na Figura 8. A partir deste paciente, notou-se que avô materno, mãe, 3 irmãos, 1 irmã, filho e dois sobrinhos também eram portadores da Síndrome de Marfan.

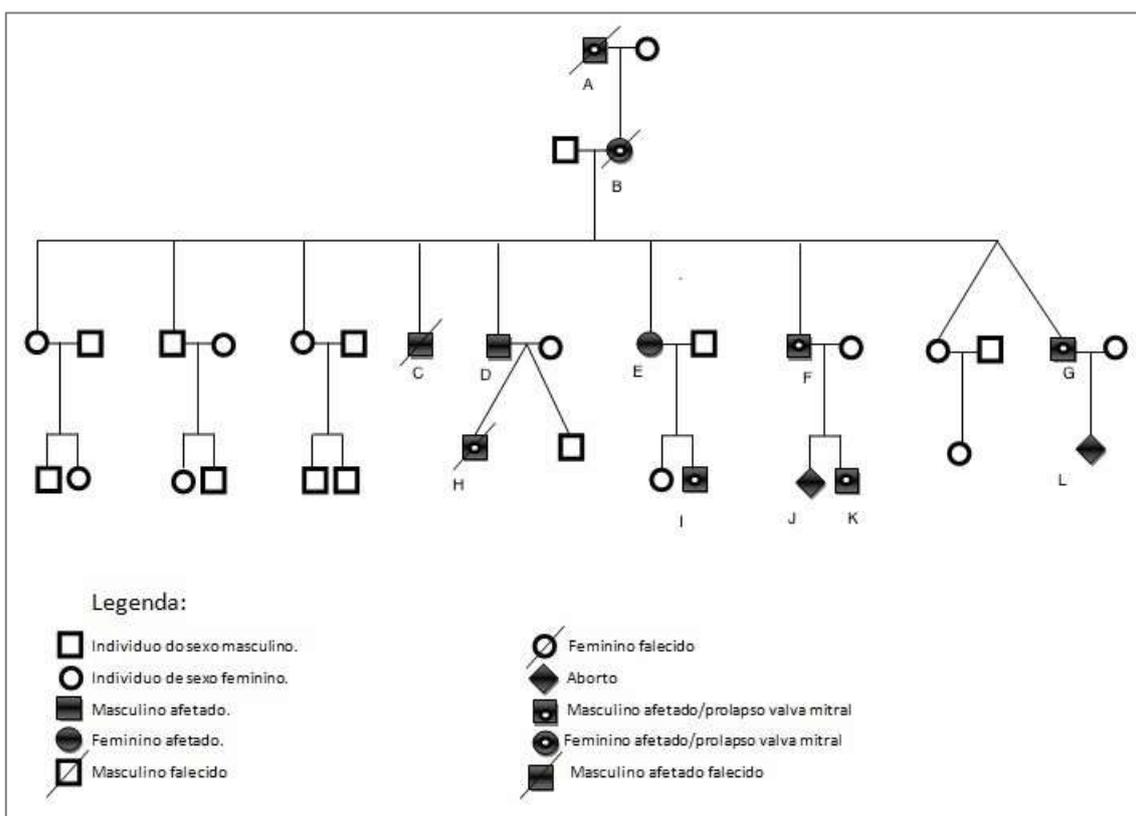


Figura 8 - Árvore Genealógica do paciente caso índice (indivíduo F)

Desses, 3 membros apresentaram morte súbita em idade precoce (indivíduo A, B e H) sendo que em um dos casos, o indivíduo H de 15 anos, teve o diagnóstico de aneurisma de aorta comprovado por ecocardiograma e angiotomografia de aorta. Esse já tinha indicação cirúrgica e aguardava por correção.

Os indivíduos I e J apresentam dilatação discreta, estão em uso de Beta

Bloqueador e em seguimento clínico/radiológico semestral.

O indivíduo G tem indicação cirúrgica, pois apresenta dilatação importante de aorta ascendente (6 cm) com insuficiência aórtica importante e aguarda vaga para o procedimento (Figuras 9 e 10).



Figura 9 - Exame de Ecocardiografia evidenciando área aórtica aumentada no indivíduo G



Figura 10 - Exame de Ecocardiografia-Doppler evidenciando insuficiência aórtica importante no indivíduo G

DISCUSSÃO

As manifestações cardiovasculares mais proeminentes na Síndrome de Marfan são hoje conhecidas por serem causadas por uma proteína estrutural deficiente e uma regulação inapropriada do TGF- β , que está envolvido em processos biológicos como, proliferação e diferenciação celular, depósito e apoptose da matriz extracelular.⁸

As manifestações no sistema cardiovascular estão convenientemente divididas em aquelas que afetam o coração, e as que afetam a vasculatura.⁹

O paciente em estudo apresentou-se com manifestações cardiovasculares provenientes de um aneurisma em aorta ascendente, que cursou com insuficiência aórtica de grau severo e insuficiência mitral de

grau discreto, e posteriormente com insuficiência cardíaca diastólica.

Dentro do coração, as válvulas atrioventriculares são mais comumente acometidas. O prolapso da válvula mitral, tricúspide, ou ambas é frequentemente encontrado associado a graus variáveis de insuficiência e espessamento valvar.¹⁰

Estas anormalidades podem resultar em prolapso anterior e/ou posterior dos folhetos, com hérnia e redundância para o átrio correspondente, seguido por regurgitação e, no pior caso, ruptura das cordoalhas tendínea.¹¹

Em crianças com Síndrome de Marfan grave, a insuficiência da válvula mitral é importante e com evolução precoce, podendo levar à insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar retrógrada e até morte na infância.

A insuficiência cardíaca representa a principal causa de morbidade e mortalidade em crianças pequenas.¹²

No caso em questão, 3 membros da família (A, B e H) evoluíram com morte súbita de idade precoce, devido à ruptura de aneurisma de aorta, sendo que o indivíduo H (15 anos) possuía diagnóstico de aneurisma de aorta comprovado por ecocardiograma e angiotomografia de aorta.

Uma pesquisa com 166 pacientes com Síndrome de Marfan aparente (idade média de 11,9 anos) identificou mais da metade deles com prova auscultatória ou ecocardiográfica positiva para disfunção mitral. Nesta mesma análise, mais de 25% dos indivíduos tiveram piora da regurgitação na idade adulta, sendo duas vezes mais comum no sexo feminino.¹³

Disfunção da válvula aórtica é geralmente uma ocorrência tardia nesse grupo

de pacientes, atribuída ao estiramento do anel aórtico por expansão de um aneurisma.¹⁴

Defeitos na Fibrilina 1, principalmente naqueles que acarretam em uma regulação anormal do TGF- β , resultam em uma progressiva dilatação da aorta. Embora possa envolver toda extensão do vaso, a aorta ascendente é a mais acometida, sendo a região do seio de Valsalva o local com maiores dilatações.¹⁵

Aos 28 anos de idade, o paciente apresentava ecocardiograma com evidência de aneurisma de aorta ascendente (9 cm), insuficiência aórtica de grau severo, insuficiência mitral (secundária) de grau discreto, ventrículo esquerdo com aumento severo da cavidade (90 mm) e função sistólica normal.

O aneurisma da aorta e a dissecção com ruptura continuam ser as manifestações mais fatais da síndrome de Marfan. A dilatação nos seios de Valsalva pode começar intraútero em casos graves, e em outros pacientes, a dilatação pode nunca chegar a necessitar de intervenção cirúrgica.¹⁶

Os dois determinantes mais importantes do risco de dissecção da aorta são a dimensão máxima (que varia com a idade e o tamanho corporal) e história familiar de dissecção.¹⁷ A reparação cirúrgica da aorta é recomendada quando o seu maior diâmetro atinge cerca de 50 mm em adultos.¹⁸

Por apresentar sintomatologia severa, com um grau importante de dilatação de aorta ascendente (90 mm) e pela história familiar de dissecção, foi indicada a correção cirúrgica para o paciente.

Intervenção precoce deve ser considerada, na presença de uma história familiar de dissecção precoce. Não há métodos

definitivos para orientar o momento da cirurgia na infância. A observação de que a dissecação é extremamente rara nessa faixa etária, independentemente do tamanho da aorta, levou muitos centros a adotar o critério do adulto.¹⁸

A cirurgia precoce é muitas vezes realizada se houver uma rápida taxa de crescimento (> 1 cm em um ano) ou o aparecimento de regurgitação aórtica significativa.¹⁸

A maioria dos pacientes com dissecação aguda da aorta tem sintomas clássicos, incluindo dor no peito grave, muitas vezes irradiando ao longo do caminho da dissecação. Quando existe o envolvimento das artérias carótidas, o paciente pode ter sequelas neurológicas. Envolvimento das artérias coronárias pode levar ao infarto do miocárdio ou morte cardíaca súbita. O mecanismo de morte geralmente inclui ruptura no saco pericárdio, com posterior tamponamento cardíaco.¹⁹

Na ocasião em que se iniciou a investigação do paciente, o mesmo apresentou-se com dores de forte intensidade em região escapular direita, irradiada para membros superiores, além de piora da intolerância aos esforços progressivos.

O tratamento clínico das complicações cardíacas baseia-se no uso de beta bloqueadores, bloqueadores dos receptores de Angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e os inibidores da enzima conversora de angiotensina.²⁰

Diversos estudos concluíram, que o os beta bloqueadores, retardaram o crescimento de dilatação de aorta e melhoraram a sobrevida de crianças e pacientes adultos portadores da Síndrome de Marfan. Múltiplos mecanismos protetores foram atribuídos ao seu uso, tais como, o inotropismo negativo, o cronotropismo

negativo e a queda da pressão na aorta. O Propranolol mostrou-se inefetivo naqueles pacientes com dilatação da aorta maior que 40mm. Além disso, foi sugerido por alguns estudos um efeito protetor adicional do propranolol contra arritmias letais.²¹

Os bloqueadores dos receptores de Angiotensina têm importante papel no tratamento dos sintomas decorrentes da insuficiência cardíaca que pode estar presente, além disso, sabendo-se da patogênese envolvendo o TGF-B nesta síndrome, tem sido proposto o uso de Losartan nesses pacientes, visto que ele atua como um antagonista do TGF-B.²²

Bloqueadores dos Canais de Cálcio são indicados como substitutos naqueles pacientes que não toleram os beta bloqueadores. Possuem efeito inotrópico negativo e vasodilatador.²³

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina possuem efeito vasodilatador sistêmico e reduzem a rigidez na aorta.²⁴

O paciente faz acompanhamento ambulatorial com cardiologista de maneira regular atualmente, com uso de beta bloqueador Atenolol, Warfarina e controle de TAP/INR e apresenta-se assintomático e sem alterações eletrocardiográficas.

Observou-se queda na taxa de intervenção cirúrgica durante a última década, devido a essa terapia medicamentosa que desempenha um papel importante em retardar a expansão aórtica e a progressão para dissecação e ruptura.²⁵

A medicação deve ser iniciada em crianças e adolescentes com SMF para melhores resultados.²⁶

Embora tenha sido identificado o gene FBN-1, que codifica a fibrilina, o diagnóstico de Síndrome de Marfan é fortemente baseado na

apresentação, história familiar e evolução das anormalidades nos diferentes tecidos.²⁶

Apesar dos avanços médicos, a dissecação aórtica ainda ocorre em cerca de um décimo dos pacientes e acarreta um alto risco de mortalidade. O diagnóstico precoce e as intervenções médicas precoces garantem a diminuição dessa estatística.²⁷

A alta estatura do paciente, a aracnodactília, sinal do polegar, sinal do punho, razão da envergadura dos membros superiores em relação à altura maior que 1,05 metros, deslocamento medial do maléolo medial, causando pés chatos e palato altamente arqueado aliado ao exame de Ecocardiograma, evidenciando dilatação de Aorta Ascendente, preencheram os critérios para o diagnóstico de Síndrome de Marfan. Como as manifestações são: idade-dependente, progressiva e variam amplamente entre e dentro das famílias, o diagnóstico e tratamento são frequentemente difíceis, necessitando de acompanhamento regular e a longo prazo, especialmente em crianças.¹³

CONCLUSÃO

No caso relatado, como nosso serviço não dispunha de estudo genético, estabeleceu-se

o diagnóstico através dos achados clínicos, muitas vezes inespecíficos, aliados a exames de imagem, tais como o Ecocardiograma Doppler. Dessa forma, como o paciente evoluiu apresentando um aneurisma importante, o diagnóstico precoce foi extremamente útil, uma vez que essa alteração vascular está relacionada a uma alta taxa de letalidade.

Conclui-se assim, que a expectativa de vida em pacientes com Síndrome de Marfan tem sofrido um aumento significativo nas últimas décadas, atribuído ao diagnóstico cada vez mais frequente e precoce, e conseqüente instituição do tratamento farmacológico que evita/retarda a progressão da doença vascular.

Apesar da maioria dos serviços não possuírem a possibilidade de estudo genético para o diagnóstico, faz-se possível realizá-lo através dos critérios clínicos e de exames de imagens que podem mostrar as alterações características.

Quanto mais cedo realizarmos o diagnóstico, que muitas vezes, é inespecífico, poderemos instituir medidas que podem diminuir as complicações decorrentes da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Teixeira LVS. Análise de ligação na Síndrome de Marfan [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo – Instituto Butantã; 2009.
2. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan Syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet.* 1995;4(Spec No):1799-809.
3. Leite MF, Aoun NB, Borges MS, Magalhães ME, Christiani LA. Marfan's Syndrome: early and severe form in siblings. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81:89-92.
4. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med.* 1979;300:722-7.
5. van Kamebeek CD, Naef MS, Mulder BJ, Hennekam RC, Offringa M. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child.* 2001;84:129-37.
6. 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;24:140-6.

7. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1965-76.
8. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, *et al*. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2003;33:407-11.
9. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33:7-39.
10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, *et al*. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230-68.
11. Ramirez F, Dietz HC. Marfan Syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17:252-8.
12. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, Backer J, Devereux RB, *et al*. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85.
13. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230-68.
14. Obinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Beroud G, Booms P, De Paepe A, *et al*. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet*. 2006;43:769-87
15. Hilhorst-Hofstee Y, Rijlaarsdam ME, Scholte AJ, Swart-van den Berg M, Versteegh MI, van der Schoot-van Velzen I, *et al*. The clinical spectrum of missense mutations of the first aspartic acid of cbEGF-like domains in fibrillin-1 including a recessive family. *Hum Mutat*. 2010;31(12):E1915-27.
16. Meijboom LJ, Timmermans J, Zwinderman AH, Engelfriet PM, Mulder BJ. Aortic root growth in men and women with the Marfan's Syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;96: 1441-4.
17. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparelli DJ, *et al*. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:438-43.
18. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC: Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2005;111:e150-e7.
19. Bhudia SK, Troughton R, lam B-K, Rajeswaran J, Mills WR, Gillinov M, *et al*. Mitral valve surgery in the adult Marfan syndrome patient. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:843-8.
20. CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome. *Heart Lung Circ*. 2007;16:28-30.
21. Dean J C. Management of Marfan Syndrome. *Heart*. 2002;88(1):97-103.
22. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle B W. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;95:1125-7.
23. Rossi Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE, *et al*. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83(9):1364-8.
24. Nagashima H, Uto K, Sakomura Y, Aoka Y, Sakuta A, Aomi S, *et al*. An angiotensin converting enzyme inhibitor, not an angiotensin II type 1 receptor blocker, prevents beta aminopropionitrile monofumarate induced aortic dissection in rats. *J Vasc Surg*. 2002;36(4):818-23.
25. Lacourciere Y, Beliveau R, Conter HS, Burgess ED, Lepage S, Pesant Y, *et al*. Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension. *Can J Cardiol*. 2004;20(8):795-9.
26. Radonic T, de Witte P, Baars MJ, Zwinderman AH, Mulder BJ, Groenink M, *et al*. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled compare trial. *Trials*. 2010;12:11-3.
27. Chiu HH, Wu MH, Chen HC, Kao FY, Huang SK. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):34-42.

Correspondência: Fábio Sergio Ferreira Resende Fonseca Rua: Rua Águas Quentes 199 Bairro: Umuarama – Passos/MG CEP: 37902332 E-mail: fabiofonsecca@hotmail.com