

ARTIGO ORIGINAL

Extensão da aorta ascendente e risco de eventos aórticos adversos: a dimensão negligenciada



Jinlin Wu, MD,^{a,b,*} Mohammad A. Zafar, MD,^{a,*} Yupeng Li, PHD,^c Ayman Saeyeldin, MD,^a Yan Huang, MD,^d Rui Zhao, MD,^b Juntao Qiu, MD,^b Maryam Tanweer, MD,^a Mohamed Abdelbaky, MD,^a Anton Gryaznov, MD,^a Joelle Buntin, MSN, RN, RN-BC,^a Bulat A. Ziganshin, MD, PHD,^{a,e} Sandip K. Mukherjee, MD,^a John A. Rizzo, PHD,^f Cuntao Yu, MD,^b John A. Elefteriades, MD, PHD (HON)^g

RESUMO

CONTEXTO Há poucas informações disponíveis sobre as alterações longitudinais na aorta ascendente aneurismática.

OBJETIVOS Este estudo buscou esboçar a história natural do aneurisma da aorta torácica ascendente (AATA) com base na extensão da aorta ascendente (ExtAA) e desenvolver novas ferramentas preditivas para melhor auxiliar a estratificação de risco.

MÉTODOS Foram avaliados os diâmetros e as extensões da aorta ascendente, além de eventos aórticos adversos (EAAs) (ruptura, dissecação e óbito) de longo prazo, em 522 pacientes com AATA utilizando abordagens estatísticas abrangentes.

RESULTADOS Uma ExtAA de ≥ 13 cm esteve associada a uma taxa anual média de risco de EAAs quase cinco vezes maior comparada à taxa observada quando a ExtAA era < 9 cm. Foram detectados dois "pontos de dobradiça" da ExtAA, com um aumento acentuado na probabilidade estimada de EAAs entre 11,5 e 12,0 cm, e entre 12,5 e 13,0 cm. A taxa anual média estimada de alongamento aórtico foi de 0,18 cm/ano, e o alongamento aórtico foi dependente da idade. O diâmetro aórtico aumentou 18% devido à dissecação, enquanto a ExtAA aumentou apenas 2,7%. Houve uma notável melhoria na discriminação do modelo de regressão logística (área sob a curva característica de operação do receptor: 0,810) devido à introdução do índice aorta/altura (IAA) (índice diâmetro/altura + índice extensão/altura). Os IAAs $< 9,33$; 9,38 a 10,81; 10,86 a 12,50; e $\geq 12,57$ cm/m estiveram associados em um risco anual médio de EAAs de -4%, -7%, -12% e -18%, respectivamente.

CONCLUSÕES Um alongamento aórtico de 11 cm serve como critério potencial de intervenção para AATA, sendo ainda mais confiável do que o diâmetro, devido à sua imunidade relativa contra a dissecação. O IAA (incluindo tanto a extensão quanto o diâmetro) é mais poderoso do que qualquer parâmetro único neste estudo. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1883-94) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

Das décadas atrás, relatamos pela primeira vez a história natural do aneurisma da aorta torácica ascendente (AATA) e descobrimos um aumento súbito do risco de dissecação e ruptura quando a aorta ascendente tinha um diâmetro crítico de 6 cm (1). Com

base nisso, recomendamos o diâmetro aórtico de 5,5 cm como o limiar para reparo operatório pré-emptivo, o qual se tornou amplamente aceito (2, 3). Entretanto, apenas o diâmetro é insuficiente para a estratificação precisa do risco. Um estudo sobre o *International*

^aAortic Institute na Yale-New Haven Hospital, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EUA; ^bDepartment of Cardiac Surgery, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Peking Union Medical College, Pequim, China; ^cDepartment of Political Sciences and Economics, Rowan University, Glassboro, New Jersey, EUA; ^dSchool of Acu-moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Pequim, China; ^eDepartment of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Kazan State Medical University, Kazan, Rússia; ^fDepartment of Economics and Department of Preventive Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, Nova Iorque, EUA. Os Drs. Wu e Zafar contribuíram igualmente para este artigo. O Dr. Yu recebeu financiamento da CAMS Initiative for Innovative Medicine; e atuou como consultor para as empresas Beijing HuaMaiTaiKe Medical Apparatus e Appliances Co. O Dr. Elefteriades atuou como consultor para a CryoLife; atuou no Data Safety and Monitoring Board para Jarvik Heart and Terumo; e é cofundador da CoolSpine. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 1 de junho de 2019; manuscrito revisado recebido em 24 de julho de 2019, aprovado em 28 de julho de 2019.

Registry of Acute Aortic Dissections demonstrou que aproximadamente 60% dos pacientes com dissecções aórticas do tipo A tinham um diâmetro <5,5 cm (4). Esse fenômeno é parcialmente explicado pela estatística populacional (curva em forma de sino para a distribuição do diâmetro aórtico) (5). Nosso estudo recente revelou um ponto de dobradiça inicial de 5,25 cm em que o risco de eventos aórticos adversos (EAAs) (dissecção, ruptura ou óbito) aumenta significativamente (6), sugerindo que é necessária uma “guinada à esquerda” do limiar cirúrgico, mas deve-se ter cautela, porque uma ligeira alteração nos critérios cirúrgicos baseados no diâmetro poderia aumentar exponencialmente o número de candidatos cirúrgicos. Portanto, é de suma importância complementar os critérios de intervenção baseados no diâmetro. Atualmente, o indicador mais prático, confiável e de fácil acesso ainda é a morfologia da aorta obtida por exames radiográficos, especialmente tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), que são amplamente disponíveis.

Sendo um órgão tridimensional, a aorta se manifesta tanto no diâmetro quanto na extensão. Observou-se que a aorta se alonga com o envelhecimento, conforme demonstrado pela prevalente tortuosidade nos idosos (7). Questionamos se o alongamento aórtico está relacionado a ou poderia prever EAAs. Devido a limitações técnicas, até recentemente não havia uma ferramenta automatizada ideal para avaliar a extensão da aorta ascendente (ExtAA). Com a popularidade das técnicas de reconstrução de imagem, alguns estudos sugeriram que o alongamento aórtico pode estar relacionado à dissecção aórtica (8, 9). Entretanto, a relação quantitativa precisa entre ExtAA e EAAs precisa ser mais bem elucidada.

Por conseguinte, pretendemos esboçar a história natural do AATA com base na ExtAA e desenvolver novos modelos preditivos para aperfeiçoar o manejo dos pacientes com AATA, por meio de uma análise estatística aprofundada e de um banco de dados muito maior em comparação ao utilizado em relatos anteriores.

MÉTODOS

PACIENTES E COLETA DE DADOS. Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Faculdade de Medicina da Yale University, com dispensa de consentimento informado por escrito.

Como parte de nossas investigações em andamento sobre a história natural do aneurisma da aorta torácica, nosso banco de dados no Aortic Institute of Yale-New Haven Hospital atualmente inclui um total de 3.861 pacientes com doença da aorta torácica. Os critérios de exclusão para este estudo foram os seguintes: 1) pacientes com diâmetro máximo da aorta ascendente <3,5 cm; 2) pacientes sem TC disponíveis ou com TC

de baixa qualidade; 3) dissecção iatrogênica ou traumática, dissecção aórtica tipo B e dissecção aórtica crônica; 4) pacientes <18 anos de idade; 5) pacientes em que faltam dados demográficos, especialmente altura; 6) pacientes com malformações aórticas congênitas; e 7) pacientes com úlcera aórtica penetrante ou hematoma intramural. Um total de 522 pacientes com AATA (com um total de 851 medições do diâmetro aórtico e 645 medições da ExtAA) formam um subconjunto em que estudos radiológicos disponíveis e adequados foram relidos e reanalisados de forma padronizada para os fins deste estudo.

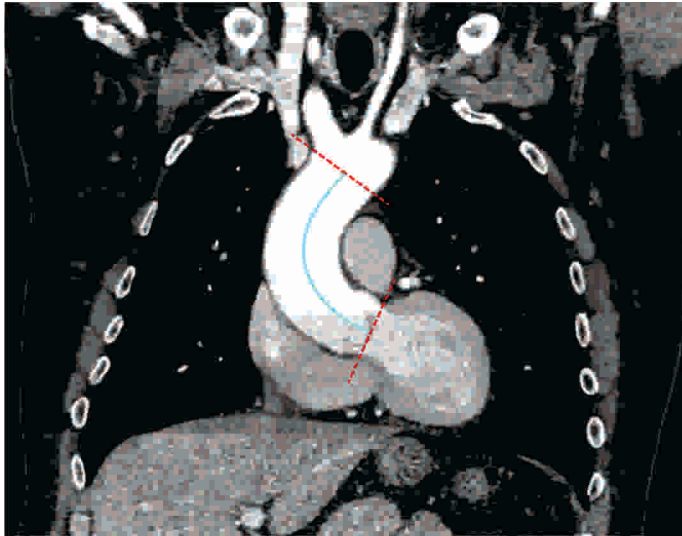
Coletamos retrospectivamente variáveis demográficas e clínicas de fichas médicas e registros médicos eletrônicos. O índice diâmetro/altura (IDA) foi definido como o diâmetro aórtico (cm) dividido pela altura do paciente (m) ($IDA = \text{diâmetro/altura}$).

Para determinar os desfechos precisos de cada paciente, o seguimento foi primeiramente realizado por meio de tentativas exaustivas com os registros dos encontros clínicos. Validamos as informações consultando os atestados de óbitos. Para pacientes vivos que não eram acompanhados pelo nosso centro, houve tentativas de obter registros médicos recentes do médico que os referenciou. Óbitos por causas aórticas incluíram óbitos “definitivamente” e “possivelmente” por causas aórticas, conforme a classificação proposta por Lederle et al. (10). Óbitos definitivamente por causas aórticas incluíram óbitos atribuídos a dissecção ou ruptura aórticas. A dissecção e a ruptura foram confirmadas por pelo menos um dos seguintes: autópsia, operação, atestado de óbito, ou exames radiológicos. Óbitos por possíveis causas aórticas incluíram: 1) pacientes com sintomas de ruptura iminente mas sem confirmação objetiva da ruptura; 2) mortes súbitas não atribuíveis a outras causas; e 3) óbitos “cardíacos” não atribuíveis a qualquer causa “cardíaca” específica tal como coronariopatia ou arritmia cardíaca (isto é, sem descartar dissecção ou ruptura).

ANÁLISE POR EXAMES DE IMAGEM. O tamanho da aorta foi medido em diástole por TC com *gating*. Utilizamos o equipamento Visage, versão 7.1.12 (Visage Imaging, San Diego, Califórnia, EUA) para um processamento mais detalhado das imagens. A medição do diâmetro consistiu em duas partes. Primeiramente, medimos os diâmetros em diferentes planos perpendiculares ao centro da junção sinotubular até o início da artéria inominada. Medimos então a raiz aórtica no plano coronal. A medida máxima foi considerada o diâmetro da aorta ascendente. Ao medir a ExtAA, o anel aórtico e a origem da artéria inominada foram marcados manualmente no nível e no plano apropriados (Figura 1). O sistema de imagem podia

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AATA = aneurisma da aorta torácica ascendente
AUC = <i>area under the curve</i> (área sob a curva)
EAAs = eventos aórticos adversos
ExtAA = extensão da aorta ascendente
IAA = índice aorta/altura
IDA = índice diâmetro/altura
IEA = índice extensão/altura
RM = ressonância magnética
TC = tomografia computadorizada

FIGURA 1 Extensão da aorta ascendente

A extensão da aorta ascendente é mensurada como a distância (azul) do anel aórtico (vermelho) ao início da artéria inominada (vermelho).

então traçar automaticamente a aorta ao longo da linha central e realizar a reformatação multiplanar curva. Os marcos anatômicos foram confirmados novamente na aorta reconstituída. Foi então mensurada a ExtAA como a distância direta ao longo da linha central entre o anel aórtico e o início da artéria inominada. Todas as medições do diâmetro foram duplamente confirmadas pelo autor sênior (J.A.E.) e por dois membros seniores da equipe (J.W. e M.A.Z.). Os laudos de TC escritos pelos radiologistas do Departamento de Radiologia do Yale-New Haven Hospital também foram revisados como referência para determinar que não havia nenhuma discordância óbvia. As medidas de seguimento foram realizadas no mesmo plano e no mesmo nível de forma padronizada. Em caso de qualquer discrepância, as imagens foram reavaliadas em uma reunião de núcleo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Detalhes sobre os métodos de análise estatística são fornecidos no [Apêndice On-line](#).

O tamanho máximo do AATA foi considerado como o “tamanho da aorta” para todos os cálculos de EAAs, enquanto a primeira e a última medições do tamanho da aorta foram utilizados para a estimativa da taxa de crescimento. A taxa anual média de EAAs foi calculada pelo número de ocorrências ao longo da duração média de observações dentro de um intervalo especificado de tamanho da aorta. As estimativas da taxa de crescimento da ExtAA foram calculadas utilizando a abordagem das variáveis instrumentais (11). Os pacientes foram divididos em quatro categorias de risco anual de EAAs.

O nomograma foi calculado por meio da média do risco previsto em 5 anos obtido pelo modelo de riscos proporcionais de Cox utilizando a função “coxph” do pacote “survival” no R. Análises de sobrevivência Kaplan-Meier foram visualizadas pelos pacotes “survminer” e “ggplot2” no R.

As variáveis com $p < 0,05$ na regressão univariada foram inseridas no modelo multivariado. A área sob a curva característica de operação do receptor (*area under the curve*, AUC) foi utilizada para avaliar o desempenho discriminativo do modelo de regressão logística e comparada com o teste de DeLong. A sobrevivência livre de EAA foi estimada utilizando o método analítico de Kaplan-Meier e comparada com o teste de *log rank*.

Os softwares R, versão 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing), Excel (Windows Excel 2016, Microsoft, Redmond, Washington, EUA) e GraphPad Prism, versão 7.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA) foram utilizados para análise e visualização dos dados. Foi considerado estatisticamente significativo um p bicaudal $< 0,05$.

RESULTADOS

RELAÇÃO ENTRE EXTENSÃO DA AORTA ASCENDENTE E EAAs. As características clínicas dos 522 pacientes estão demonstradas na Tabela 1. A idade média foi de $65,8 \pm 13,6$ anos, e houve predominância do sexo masculino (72,4%). No geral, o diâmetro aórtico médio foi de $4,8 \pm 0,7$ (intervalo 3,5 a 9) cm e a ExtAA foi de $11,2 \pm 1,3$ (intervalo 7,3 a 15,4) cm. Durante um seguimento médio de 42,0 meses (intervalo: 5 dias a 336 meses), 424 (81,2%) pacientes estiveram livres de EAAs, e 98 (18,8%) pacientes desenvolveram EAAs. Especificamente, 64 (12,2%) pacientes sofreram dissecação aórtica tipo A, 5 (0,9%) pacientes sofreram ruptura, e 31 (5,9%) faleceram devido a AATA (isto é, óbitos por causas aórticas). Um total de 21 (4,0%) mortes poderiam ser atribuídas a outras causas que não aneurisma da aorta (isto é, óbitos por causas não aórticas); dessa forma, a Tabela On-line 1 apresenta a distribuição detalhada das causas de óbito. Como ilustrado nas Figuras 2A e 2B, observou-se uma significativa “guinada à esquerda” no diâmetro aórtico e na distribuição da ExtAA no grupo que teve EAAs em comparação ao grupo livre de EAAs ($p < 0,001$).

Com base em um trabalho anterior do nosso grupo (6), indexamos a ExtAA à altura do paciente [índice extensão/altura (IEA) = ExtAA/altura]. O coeficiente de correlação de Pearson entre altura e ExtAA foi de 0,338 ($p < 0,001$), o que também embasou a indexação. De acordo com os resultados da regressão *spline*, a não linearidade não foi significativa ($p > 0,1$), comprovando-se portanto a linearidade de todas as variáveis principais (diâmetro, IDA, ExtAA, IEA). As taxas anuais médias

de EAAs são apresentadas na Figura 3. Uma ExtAA de ≥ 13 cm esteve associada a uma taxa anual média de EAAs quase cinco vezes maior comparada a uma ExtAA de < 9 cm (Figura 3C). Um IEA de $\geq 7,5$ cm esteve associado a uma taxa anual média de EAAs quase cinco vezes maior comparado a um IEA de $< 5,5$ cm (Figura 3D).

Como esperado, a ExtAA absoluta aumentou gradualmente de 10,81 (intervalo de confiança de 95%: 10,45 a 11,16) cm a 11,48 (intervalo de confiança de 95%: 11,20 a 11,74) cm conforme a idade aumentou de < 50 para ≥ 80 anos (Figura 4). A taxa média estimada de alongamento aórtico foi de 0,18 cm/ano.

A regressão logística multivariada demonstrou que as chances de EAAs eram 12,4 maiores em pacientes com ExtAA ≥ 13 cm comparados àqueles com ExtAA < 9 cm ($p < 0,001$), ajustadas para idade, válvula aórtica bicúspide, histórico familiar, tabagismo, dislipidemia e doença renal crônica. A sobrevida livre de EAAs estimada pela análise de Kaplan-Meier como função da ExtAA é demonstrada na Figura 5A. As taxas de sobrevida livre de EAAs previstas para 5 e 10 anos em pacientes com ExtAA de < 9 ; 9 a 9,9; 10 a 10,9; 11 a 11,9; 12 a 12,9; e ≥ 13 cm foram de 91,6%; 82,6%; 88,6%; 82,0%; 70,1% e 63,6%, respectivamente ($p < 0,001$), e 91,6%; 73,4%; 77,2%; 52,4%; 70,1% e 47,7%, respectivamente ($p < 0,001$). Da mesma forma, a regressão logística multivariada revelou que as chances ajustadas de EAAs foram 9,5 maiores em pacientes com IEA $\geq 7,5$ cm/m comparados àqueles com IEA $< 5,5$ cm ($p < 0,001$). A curva de sobrevida livre de EAAs estratificada pelo IEA é demonstrada na Figura 5B.

Para avaliar o impacto da dissecação na extensão aórtica, identificamos 10 pacientes com TC fortuita antes de dissecação aórtica tipo A em nossa coorte de estudo, com um intervalo de tempo médio de 1,5 anos. Como demonstrado na Figura On-line 1, os diâmetros foram de $4,4 \pm 0,9$ cm e $5,2 \pm 0,9$ cm, antes e depois da dissecação aórtica, respectivamente, com um aumento de 0,8 cm (18%). As ExtAAs foram de $11,1 \pm 1,5$ cm e $11,4 \pm 1,4$ cm antes e depois da dissecação aórtica, respectivamente, com um aumento de 0,3 cm (2,7%). A fim de controlar para tamanho prévio da aorta, tempo entre medições da aorta, idade e sexo, utilizamos a equação proposta em nosso trabalho anterior (12) para recalculer o impacto da dissecação aórtica no diâmetro e na extensão da aorta, com um aumento estimado de 0,63 cm ($p < 0,001$) e 0,05 cm ($p = 0,727$), respectivamente.

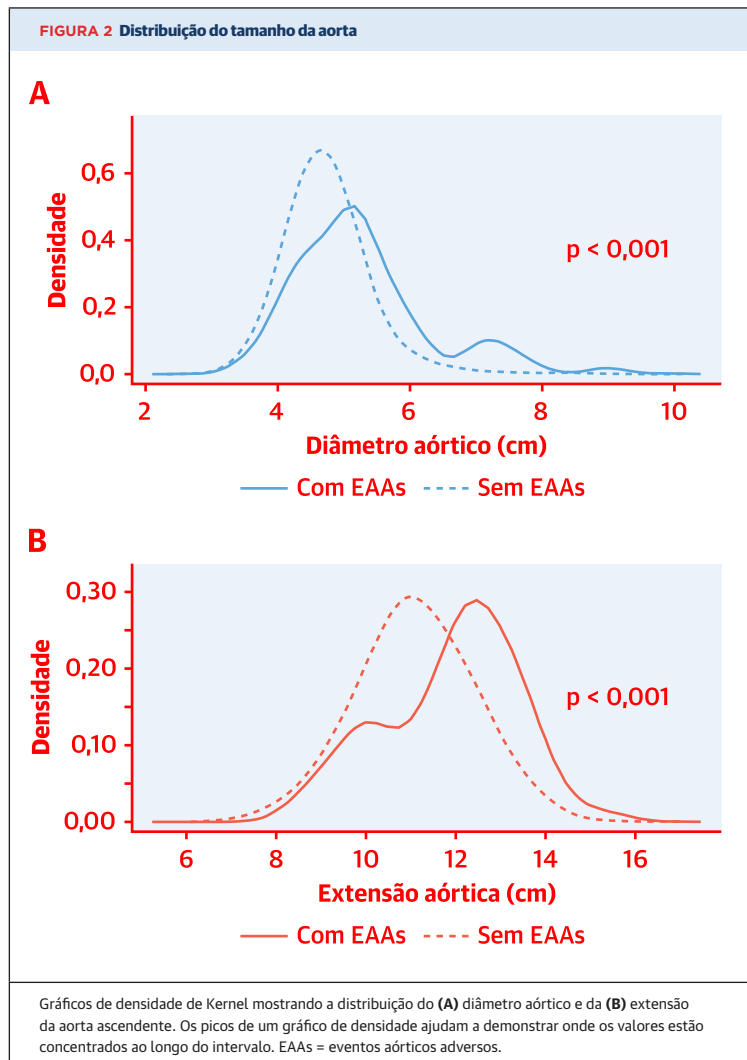
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO COM BASE NA EXTAA.

Para confirmar um ponto de corte apropriado da ExtAA para predição de risco, dividimos os dados contínuos em pequenos intervalos de 0,5 cm em vez de 1 cm. Foram observados dois “pontos de dobradiças”, nos quais ocorreu um aumento acentuado da probabilidade estimada de

TABELA 1 Características dos pacientes	
Idade, anos	65,8 \pm 13,6
Altura, m	1,74 \pm 0,11
Peso, kg	76,9 \pm 37,8
Masculino	378 (72,4)
Bicúspide	103 (19,7)
Arco bovino	91 (17,4)
SMF	14 (2,7)
Histórico familiar*	
Não	238 (45,6)
Comprovado	113 (21,6)
Provável	19 (3,6)
Possível	41 (7,9)
Desconhecido	111 (21,3)
Histórico de cirurgias cardíacas	59 (11,3)
AAA	20 (3,8)
Hipertensão	181 (34,7)
Tabagismo	
Não fumante	297 (56,9)
Tabagismo corrente	107 (20,5)
Ex-fumante	118 (22,6)
Dislipidemia	142 (27,2)
DPOC	22 (4,2)
Com DM	24 (4,6)
Doença autoimune	7 (1,3)
Coronariopatia	65 (12,5)
AVC	13 (2,5)
DRC	
Não	502 (96,2)
Estágio 1	2 (0,4)
Estágio 2	2 (0,4)
Estágio 3	10 (1,9)
Estágio 4	3 (0,6)
Estágio 5	3 (0,6)
Uso de esteroides	8 (1,5)
Malignidade ativa	27 (5,2)

Os valores são descritos por média \pm DP ou n (%). *Um histórico familiar provável indicou que parente(s) de um paciente faleceram repentinamente e em idade jovem (≤ 50 anos para homens e ≤ 60 anos para mulheres); houve a presença de raio-x do tórax anormal (mediastino alargado); ou a morte foi atribuída a uma possível causa aórtica ou aneurismática por um profissional médico. Um histórico familiar possível indicou que parente(s) de um paciente faleceram repentinamente e em idade jovem, exceto aqueles incluídos na categoria “Provável”, e não há indicação médica clara da possível causa do óbito (por exemplo, infarto do miocárdio). AAA = aneurisma da aorta abdominal; DM = diabetes melito; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC = doença renal crônica; SMF = síndrome de Marfan.

EAAs: entre 11,5 a 12,0 cm e 12,5 a 13,0 cm (Figura 6). Vale destacar que uma ExtAA de ≥ 13 cm esteve associado a um aumento de 32 pontos percentuais na probabilidade de EAAs em comparação com uma ExtAA de < 7 cm. Por conseguinte, recomendamos 11 cm como um critério de intervenção conservador (não demasiadamente agressivo) para AATA. Entre a coorte de pacientes com dissecação aórtica, 44 tinham um diâmetro $< 5,5$ cm. Curiosamente, entre esses 44 pacientes, 31 (70,4%) tinham um ExtAA de ≥ 11 cm, demonstrando a importância de complementar a estratificação de risco baseada no diâmetro aórtico com a inclusão da extensão aórtica.

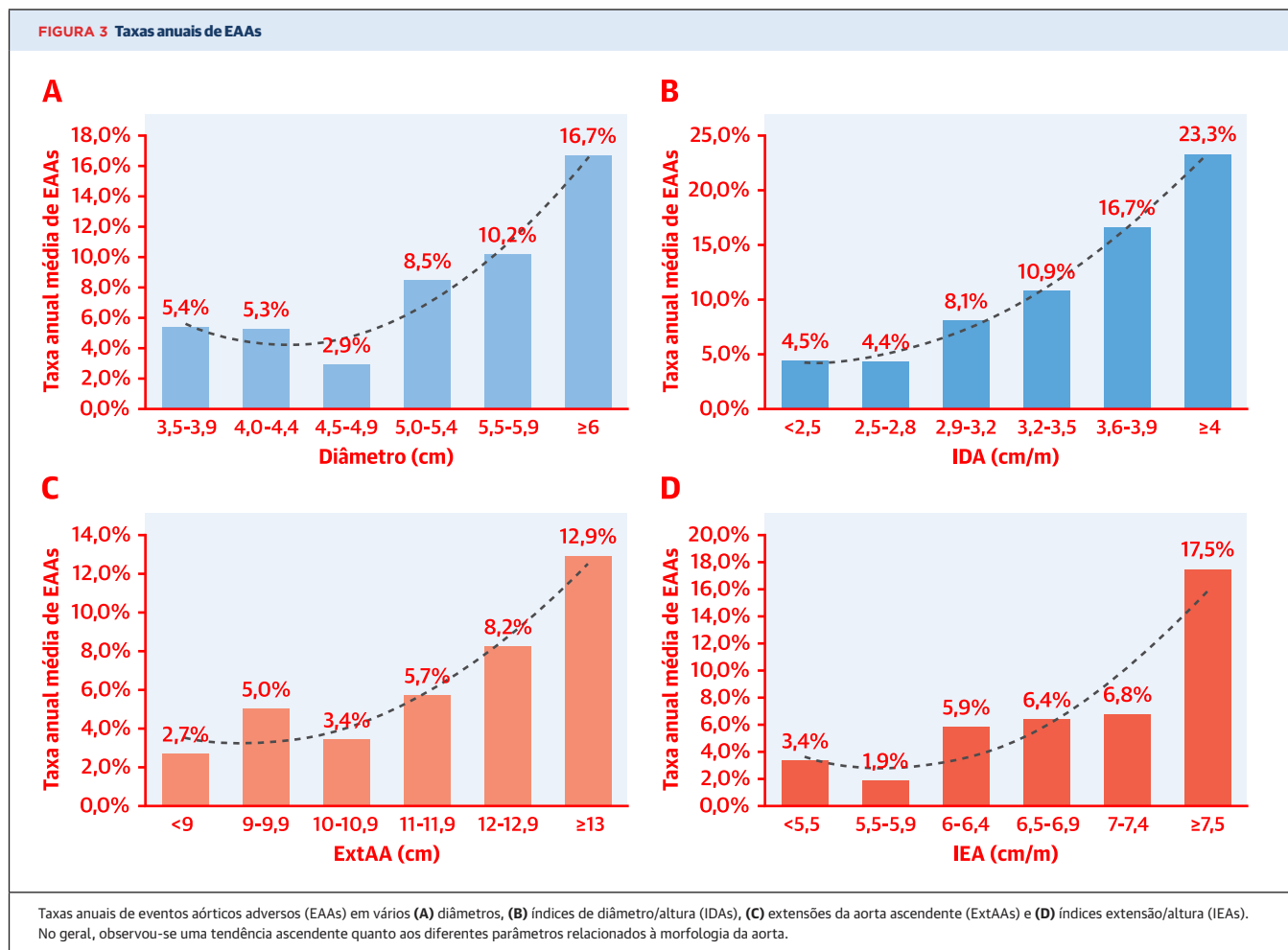


Dada a correlação positiva entre ExtAA e altura, pode não ser “justo” classificar na mesma área de risco pacientes com a mesma ExtAA mas com altura diferente. Portanto, fornecemos um nomograma de estratificação de risco de fácil utilização com base tanto no ExtAA quanto na altura dos pacientes. As extensões aórticas são expressas no eixo horizontal e a altura no eixo vertical, enquanto os valores de IEA estão apresentados dentro das células (Figura On-line 2). IEAs <6,56; 6,57 a 7,67; 7,69 a 8,93 e >8,97 cm/m foram associados a um risco anual médio de EAAs de ~4%; ~7%; ~12% e ~18%, respectivamente.

EFICÁCIA COMPARATIVA DO IDA VS. índice aorta/altura. Em seguida, realizamos a soma aritmética do IDA e do IEA como um novo indicador denominado índice aorta/altura (IAA), a fim de refletir a morfologia da aorta de forma abrangente (isto é, em relação tanto ao diâmetro quanto à extensão). Classificamos a coorte

em dois grupos, com base no IAA [grupo com IAA elevado: IAA ≥ 10 cm/m (n = 112); grupo com IAA baixo: IAA <10 cm/m (n = 410)]. Houve mais EAAs no grupo com IAA elevado (35,7%, n = 40 de 112) do que naquele com IAA baixo (14,1%, n = 58 de 410) ($p < 0,001$). Realizamos então uma análise pareada por escore de propensão pareando 379 pacientes. Após o pareamento, não houve diferenças persistentes nas características basais entre os grupos com IAA elevado e baixo (Figura On-line 3). As amostras pareadas também revelaram mais EAAs no grupo com IAA elevado (35,8%, n = 38 de 106) do que naquele com IAA baixo (17,5%, n = 48 de 273) ($p < 0,003$), dando maior crédito aos resultados prévios. A regressão *spline* comprovou a linearidade do IAA. Como demonstrado na Figura On-line 4, as taxas anuais de EAAs aumentam juntamente com o diâmetro aórtico em geral. Entretanto, as previsões e as expectativas não coincidem em aortas moderadamente dilatadas (4,5 a 5 cm), as quais são atualmente uma importante área cinzenta para diretrizes baseadas no diâmetro. Por outro lado, as taxas anuais de EAAs se elevam com o aumento do IAA, sem quaisquer exceções. Assim, a taxa anual de EAAs para um diâmetro aórtico de >6 cm é 3,1 vezes maior do que aquela observada para diâmetros <4 cm, enquanto a taxa anual de EAAs para um IAA de >12 cm/m é 27,8 maior do que aquela observada em aortas com IAA <8 cm/m. Isso indica que o modelo baseado no IAA tem melhor valor discriminatório do que o modelo baseado no diâmetro em se tratando de distinguir o risco de EAAs. Essa avaliação é corroborada estatisticamente pela AUC para avaliar a capacidade discriminativa do modelo logístico com diâmetro e IAA como as variáveis principais: as AUC para os modelos baseados no diâmetro e no IAA são de 0,783 e 0,810, respectivamente ($p = 0,08$). Além disso, as AUCs para os modelos logísticos baseados no IDA, na ExtAA e no IEA são de 0,782, 0,781 e 0,783, respectivamente.

FERRAMENTAS DE PREDIÇÃO CONVENIENTES BASEADAS NO IAA. Também calculamos outro nomograma combinando o IDA e o IEA para conveniência clínica, com os valores de IAA sendo apresentados dentro das células (Figura 7). IAAs <9,33; 9,38 a 10,81; 10,86 a 12,50; e $\geq 12,57$ cm/m estiveram associados a taxa anual média de risco de EAAs de ~4%; ~7%; ~12% e ~18%, respectivamente. Fornecemos uma calculadora de fácil utilização no Excel (Microsoft Corp., Redmond, Washington, EUA) para facilitar todos os cálculos relativos aos índices IDA, IEA e IAA (Figura On-line 5). O gráfico tridimensional (Figura 8) possibilita a estimativa precisa do risco anual de EAAs com base no IDA e no IEA. Podemos avaliar o risco anual previsto de complicações para um paciente específico vs. a mortalidade esperada



por cirurgia eletiva do centro correspondente para uma melhor tomada de decisão clínica.

NOVOS CÁLCULOS COM ÓBITOS POR CAUSAS AÓRTICAS. Com base em investigações anteriores sobre a história natural do AATA (realizadas por nosso grupo e por outros grupos), a mortalidade por todas as causas foi utilizada como desfecho confiável (6, 13), e isso também foi adotado neste estudo. Entretanto, para melhor consolidar nossos achados, também recalculamos os resultados principais acima com a mortalidade por causas aórticas como desfecho (Figuras On-line 6 a 8) e observamos que nossos resultados e conclusões principais permaneceram bastante estáveis.

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos que o alongamento aórtico está associado a um aumento do risco de EAAs, utilizando várias abordagens estatísticas para realizar

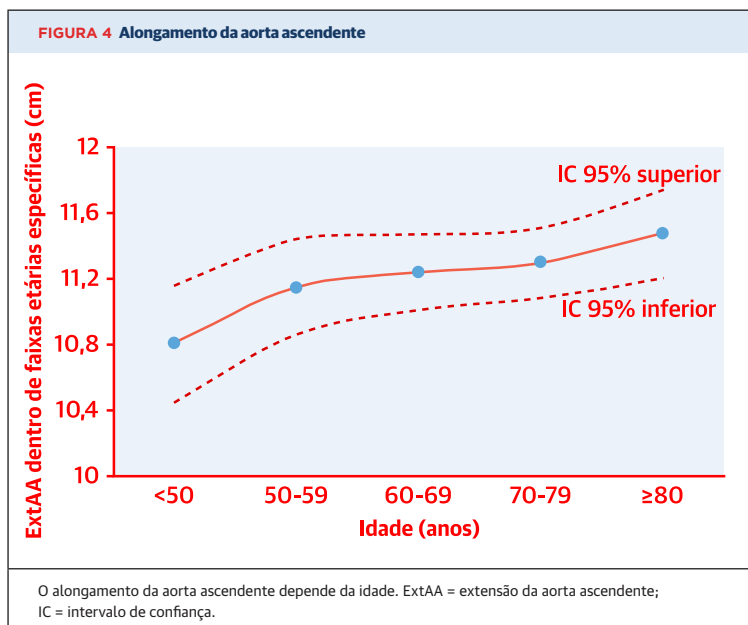
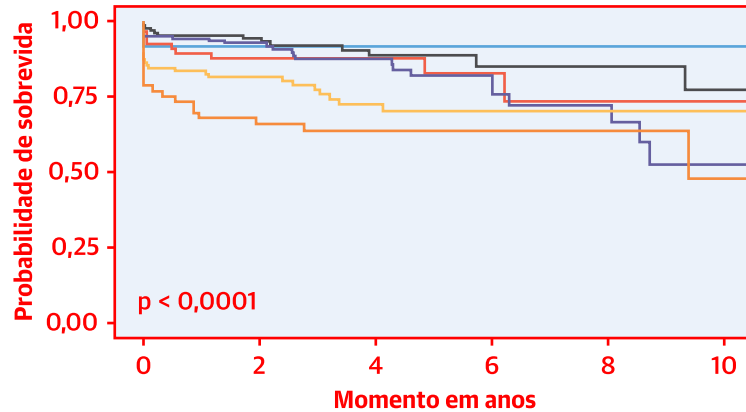


FIGURA 5 Sobrevida livre de EAAs

A Análise de Kaplan-Meier para sobrevida livre de EAAs de acordo com a ExtAA

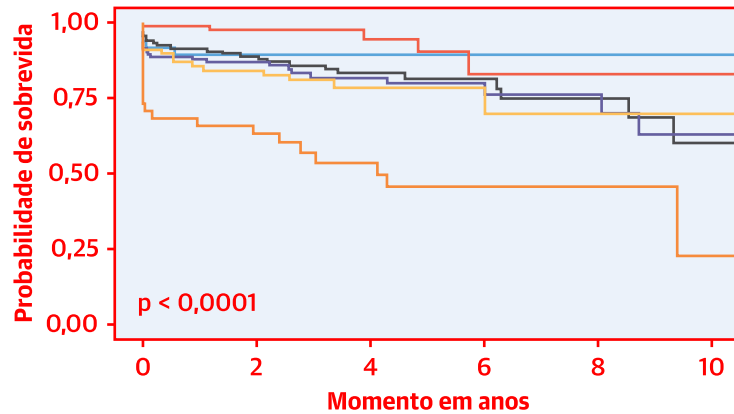


Número de pacientes em risco

<9 cm	24	15	8	6	5	2
9-9,9 cm	66	42	21	10	4	1
10-10,9 cm	127	85	48	22	14	8
11-11,9 cm	140	100	53	26	13	3
12-12,9 cm	109	67	35	11	6	2
≥ 13 cm	56	36	20	10	6	3

ExtAA — <9 cm — 10-10,9 cm — 12-12,9 cm
— 9-9,9 cm — 11-11,9 cm — ≥ 13 cm

B Análise de Kaplan-Meier para sobrevida livre de EAAs de acordo com o IEA

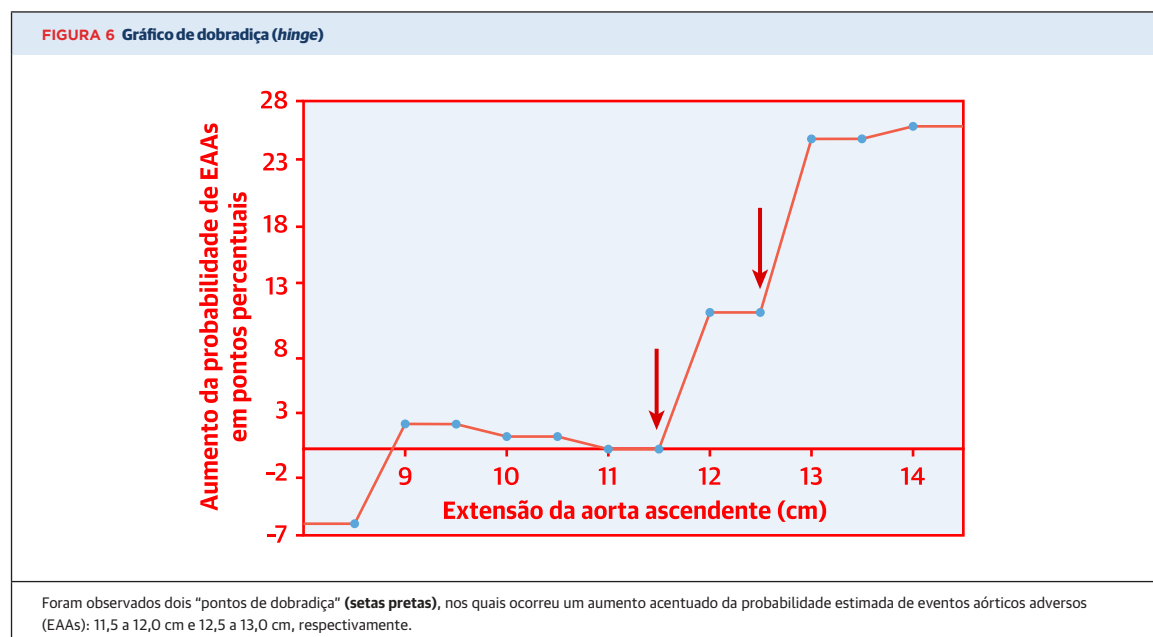


Número de pacientes em risco

<5,5 cm/m	48	29	13	9	7	3
5,5-5,9 cm/m	85	57	31	10	5	2
6,0-6,4 cm/m	147	96	52	28	15	5
6,5-6,9 cm/m	124	82	47	22	12	3
7,0-7,4 cm/m	77	57	28	9	7	5
$\ge 7,5$ cm/m	41	24	14	7	2	1

IEA — <5,5 cm/m — 6,0-6,4 cm/m — 7,0-7,4 cm/m
— 5,5-5,9 cm/m — 6,5-6,9 cm/m — $\ge 7,5$ cm/m

Análise de Kaplan-Meier para sobrevida livre de EAAs estratificada por (A) ExtAA e (B) IEA. Abreviaturas conforme a Figura 3.



validações cruzadas. Uma ExtAA de ≥ 13 cm esteve associada a um risco anual médio de EAAs quase cinco vezes maior em comparação a uma ExtAA de < 9 cm (Figura 3C). A regressão logística multivariada demonstrou que as chances ajustadas de EAAs foram 12,4 maiores em pacientes com IEA ≥ 13 cm/m comparados àqueles com IEA < 9 cm ($p < 0,001$). É importante ressaltar que detectamos dois pontos de dobradiça no IAA em que houve aumento acentuado da probabilidade estimada de EAAs (11,5 a 12,0 cm e 12,5 a 13,0 cm) (Figura 6). Portanto, uma ExtAA de 11 cm pode ser considerada um limiar de intervenção para o reparo eletivo do AATA. Esse ponto de corte parece ser um valioso complemento para o diâmetro aórtico. Entre os 44 pacientes com dissecação aórtica $< 5,5$ cm, 31 (70,4%) tinham ExtAA de ≥ 11 cm. Krüger et al. (14) relataram ExtAA de 9,2 cm na população normal, um valor bem abaixo dos 11 cm que propomos como ponto de corte. Também apontaram que 2% da população saudável e 45% dos pacientes com dissecação aórtica tipo A apresentavam ExtAA superior a 12 cm (14). Seus achados estão em consonância com nossos resultados e recomendações.

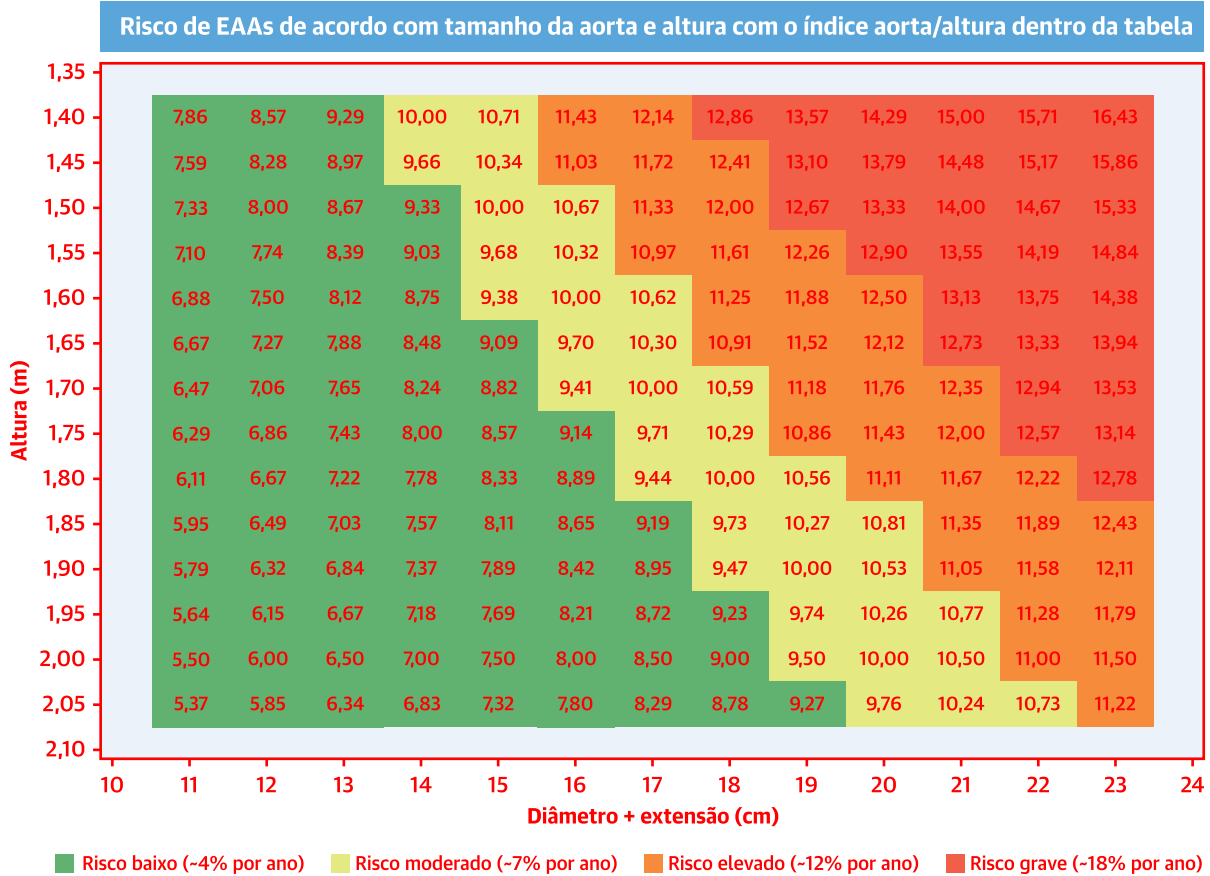
Tanto a altura quanto o tamanho da aorta são influenciados geneticamente; dessa forma, é muito provável que estejam correlacionados, um fato confirmado pelo coeficiente de correlação de Pearson ($r = 0,338$, $p < 0,001$). Portanto, indexamos a ExtAA à altura do paciente e propusemos o conceito do IEA, que demonstrou ser um bom preditor de EAAs (Figuras 3D e 5B). Não indexamos a ExtAA com a área de superfície corporal ou com o índice de massa corporal porque o peso é propenso a flutuações significativas ao longo da

vida adulta, enquanto a altura permanece relativamente constante. Além disso, visto que o alongamento aórtico é dependente da idade, pode ser útil para estudos futuros investigar os pontos de corte para intervenção ajustados para idade (7).

Devido ao fato de que tanto a extensão quanto o diâmetro da aorta são manifestações da morfologia da aorta, somamos o IEA e o IDA para criar um novo parâmetro denominado IAA, na esperança de melhor refletir a morfologia da aorta em duas dimensões. Surpreendentemente, essa simples adição aritmética resultou em uma melhora significativa no valor discriminatório. A análise da característica de operação do receptor revelou uma AUC de 0,810 para o modelo de regressão logística baseado no IAA (Figura On-line 4C), maior do que a AUC de qualquer outro indicador único, incluindo diâmetro, IDA, ExtAA e IEA. Demonstramos que, não importa o quão bom um parâmetro único possa ser, integrar vários indicadores de forma orgânica pode melhorar grandemente a predição de EAAs no AATA. Apresentamos um nomograma de estratificação de risco (Figura 7), uma calculadora no Excel (Figura On-line 5) e um gráfico tridimensional de estimativa de risco anual (Figura 8) incluindo o IAA, que é mais fácil de utilizar, com cores diferentes indicando o risco de EAAs.

Fomos os únicos a mensurar a ExtAA do anel aórtico ao início da artéria inominada (Ilustração Central), em vez de a partir da junção sinotubular. Tradicionalmente, a aorta ascendente é definida como o trecho entre a junção sinotubular e o início da artéria inominada. Entretanto, é difícil discernir a localização exata da junção sinotubular em pacientes com aneurismas envolvendo

FIGURA 7 Nomograma do IAA



Nomograma do índice aorta/altura (IAA) como função do tamanho da aorta (diâmetro + extensão) (eixo x) e altura (eixo y), com o IAA apresentado dentro das células. A tabela tem um sistema de alerta com quatro códigos de cores, com **vermelho** representando o mais grave, seguido de **laranja**, **amarelo** e **verde**. EAAs = eventos aórticos adversos.

tanto a raiz como a porção média da aorta ascendente, o que é frequentemente o caso. Em contrapartida, o anel aórtico e a artéria inominada são marcos anatômicos fáceis de identificar, possibilitando uma medição fácil e padronizada.

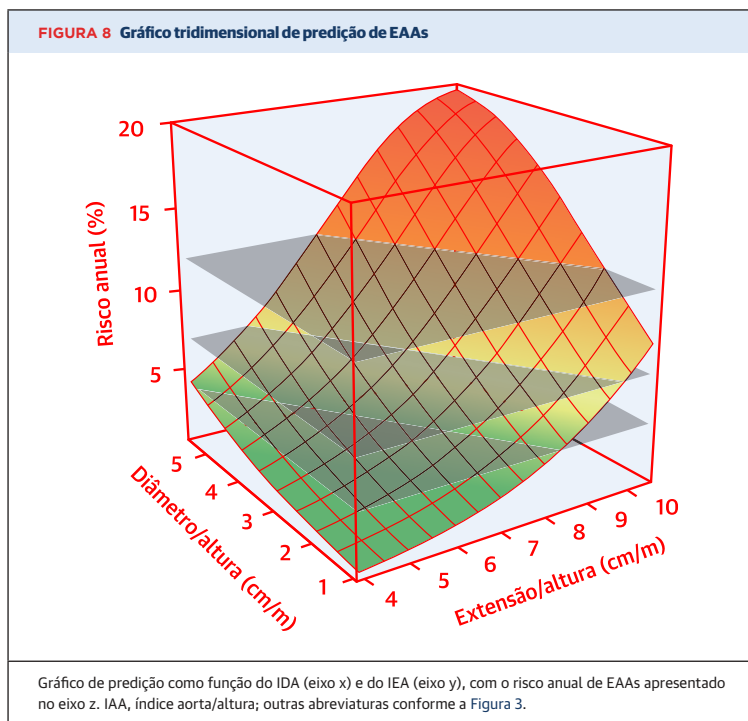
Por que o alongamento aórtico está relacionado a EAAs? Observamos que o alongamento aórtico é dependente da idade (Figura 4), em concordância com outros estudos (15). Foi bem estabelecido que o envelhecimento da aorta é acompanhado pela fratura e quebra das fibras de elastina, levando a uma redução da complacência do vaso (16). O próprio alongamento pode indicar o adelgaçamento da parede da aorta e a fragmentação das fibras de elastina. Sugawara et al. (15) confirmaram que o alongamento aórtico esteve associado a um aumento significativo da velocidade da onda de pulso aórtico ($\beta = 0,5$) e da pressão de pulso braquial/aórtica ($\beta = 0,24$), o que denota uma elevação da rigidez arterial central. Essa rigidez poderia levar a uma redução

da capacidade de recolhimento elástico e a um aumento da tensão da parede (15). Também é provável que a tortuosidade decorrente do alongamento tenha criado um perfil de fluxo assimétrico, resultando em tensão de cisalhamento anormal na parede, predispondo assim o vaso a danos hemodinâmicos. O aumento da tensão na parede poderia ativar caminhos de mecanotransdução, o que tem efeito direto sobre a estrutura e a função das células na parede aórtica. Della Corte et al. (17) demonstraram um padrão regional de apoptose das células do músculo liso vascular na aorta ascendente resultante de tensões mecânicas locais.

O calcanhar de Aquiles dos estudos anteriores sobre a história natural é a significativa e instantânea alteração no diâmetro aórtica induzida pela dissecação (6). Portanto, considerando a medição após a dissecação, visto que o tamanho da aorta antes da dissecação é uma limitação inevitável, devido à raridade da obtenção de medições pré e pós-dissecação. Demonstrou-se que o

diâmetro aórtico aumenta de 16,9% a 31,9% quando ocorre a dissecação (12, 18). Também observamos um aumento de 18% no diâmetro aórtico após dissecação tipo A aguda. Portanto, o ponto de corte do diâmetro obtido em estudos anteriores pode ter sido superestimado, o que sugere uma “guinada à esquerda” do padrão de intervenção. Surpreendentemente, o aumento da ExtAA após a dissecação é de apenas 2,7%, que é semelhante ao de outro estudo (5,4%; $p = 0,09$) realizado por Rylski et al. (18). Considerando tamanho prévio da aorta, intervalo de tempo, idade e sexo, o aumento repentino causado pela dissecação por si só é ainda mais próximo de zero ($p > 0,05$). A relativa estabilidade da ExtAA em relação à dissecação aórtica é benéfica para identificar um limiar de intervenção apropriado “não contaminado” pelo alongamento agudo pós-dissecação. É certo que o tamanho da amostra da extensão aórtica pré a pós-dissecação é de apenas 10 casos, sendo necessária validação adicional.

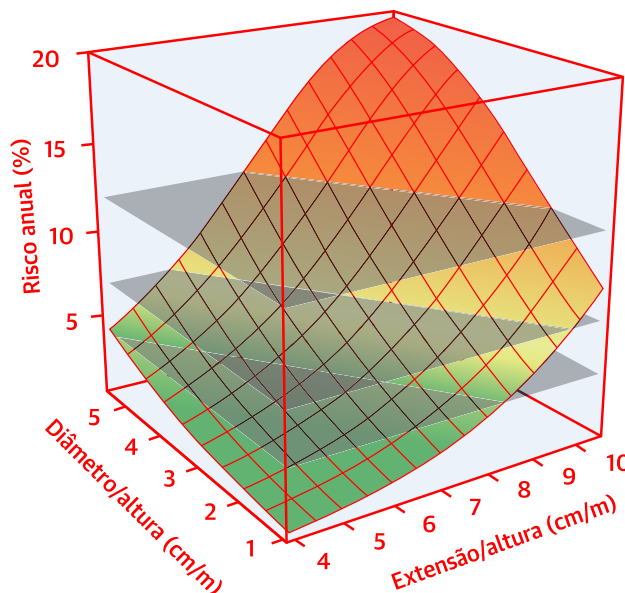
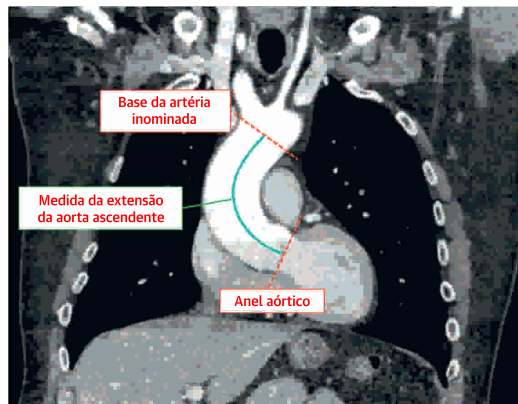
Embora muitas das nossas investigações tenham focado o tamanho da aorta, estamos convictos de que é importante desenvolver e validar parâmetros e critérios não relacionados ao tamanho. O aumento da tensão na parede do vaso e a diminuição da complacência do tecido foram analisados por Martin et al. (19) e foram considerados fatores de risco para complicações aórticas. A tomografia por emissão de pósitrons fornece informações úteis quanto aos aspectos fisiológicos e funcionais da parede aórtica doente. Nchimi et al. (20) realizaram um trabalho pioneiro para determinar se a tomografia por emissão de pósitrons pode fazer a distinção entre aneurismas estáveis e instáveis. Entretanto, o trabalho desses autores se concentrou predominantemente em aneurismas da aorta abdominal. Documentou-se que medições de volume com reconstrução tridimensional são um método confiável para investigar o crescimento do aneurisma da aorta abdominal, evitando os potenciais confundidores das medições do diâmetro, tais como a angulação do plano (21). Na sua recente análise, Trinh et al. (22) sugeriram que a medição do volume da aorta torácica pode ser mais sensível e confiável para detectar o crescimento do que apenas o diâmetro isolado. Em nosso estudo, utilizamos o diâmetro e a extensão como nossas medições. Geometricamente, temos dados semelhantes aos da volumetria, visto que o volume de um tubo é a extensão multiplicada pela área transversal. Vale ressaltar, com cautela, que tanto o diâmetro quanto o volume estão grandemente sujeitos à alteração geométrica resultante da dissecação, limitando o papel dessas medidas como um padrão de intervenção confiável. De acordo com Rylski et al. (18), o volume da aorta ascendente após a dissecação aumenta em 37,9% ($p < 0,001$), comparado ao volume pré-dissecação. Embora, geralmente, apenas as imagens pós-dissecação estejam disponíveis, as medidas tanto do diâmetro quanto do volume não são representativas das



dimensões da aorta pouco antes da ocorrência da dissecação. A extensão aórtica é menos gravemente afetada pela dissecação.

Embora tenhamos usado apenas TC e RM como modalidades de medição no estudo atual, acreditamos que o exame por imagem ideal da aorta torácica deve incluir tanto ecocardiografia transtorácica quanto TC ou RM. Essas são modalidades complementares, não concorrentes (23). Idealmente, a ecocardiografia “vê” a valva aórtica, a raiz aórtica e a porção inferior da aorta ascendente. Entretanto, é necessária a realização de TC ou RM para visualizar a porção superior da aorta ascendente, o arco aórtico e a aorta descendente. Portanto, os dados relativos à extensão sobre os quais nossos cálculos estão baseados devem estar prontamente disponíveis como parte de um exame por imagem completo da aorta.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Em primeiro lugar, a natureza retrospectiva e observacional da investigação pode levar a vieses. Devido ao delineamento do estudo, não pudemos incluir pacientes que faleceram antes da internação hospitalar. Para formar uma coorte homogênea, também excluímos pacientes com úlcera aórtica penetrante ou hematoma intramural, que apresentam maior risco de EAAs. Além disso, como um centro de referência terciário para aorta, provavelmente observamos uma “filtragem” de pacientes considerados muito doentes ou complexos para uma assistência puramente local. Embora os estudos clínicos prospectivos sejam vantajosos, não temos conhecimento de nenhum estudo

ILUSTRAÇÃO CENTRAL A extensão da aorta ascendente pode prever complicações aórticas

Wu, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(15):1883-94.

Medição da extensão da aorta ascendente desde o anel aórtico até o início da artéria inominada ao longo da linha central (**esquerda**) e risco anual de eventos aórticos adversos com base na morfologia da aorta (diâmetro e extensão) e altura (**direita**). Na imagem de TC (**esquerda**), as linhas vermelhas demarcam as referências no anel aórtico e na base da artéria inominada; a linha azul indica a extensão aórtica.

clínico prospectivo sobre AATA em que a intervenção cirúrgica tenha sido suspensa até que tenha sido preenchido um critério de dimensão da aorta. A natureza catastrófica da ruptura ou dissecação da aorta torácica teria dificultado uma justificativa para esse tipo de estudo. Em segundo lugar, embora grande para essa doença, o tamanho amostral poderia ter sido ainda maior.

CONCLUSÕES

Este estudo apoia as seguintes recomendações ou conclusões: 1) um alongamento aórtico de 11 cm serve como potencial critério de intervenção para AATA; 2) a extensão aórtica apresenta uma taxa média de crescimento anual de 0,18 cm; 3) o alongamento aórtico é dependente da idade e relativamente imune à dissecação; e 4) o IAA (incluindo tanto a extensão quanto o diâmetro; facilmente discernível por meio de modalidades de imagem modernas) é mais poderoso que o diâmetro isolado na predição de EAAs, com um aumento da AUC. O nomograma e o gráfico tridimensional disponibilizados, de fácil utilização, os quais incorporam tanto o diâmetro quanto a extensão da aorta, possibilitam a aplicação clínica dessa ferramenta de tomada de decisão mais avançada.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Cuntao Yu, Departments of Cardiovascular Surgery, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Pequim, China, 100037. E-mail: cuntaoyu_fuwai@163.com. OU Dr. John A. Elefteriades, Aortic Institute at Yale-New Haven, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06519. E-mail: john.elefteriades@yale.edu. Twitter: @PKU1898, @YaleMed, @JElefteriades, @jinlinhorsy, @MohammadAZafar.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

A inclusão da extensão da aorta ascendente, assim como seu diâmetro (razão entre diâmetro + extensão aórticos e altura corporal) é um indicador mais confiável do risco de EAAs do que o diâmetro isolado.

PANORAMA TRANSLACIONAL.

São necessários mais trabalhos para validar o valor preditivo desse índice morfométrico como um guia para estabelecer o momento das intervenções terapêuticas em populações com aneurisma da aorta ascendente maiores e heterogêneas e para investigar os processos fisiopatológicos envolvidos no alongamento aórtico e as relações desses processos com os desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. M.A. Coady, J.A. Rizzo, G.L. Hammond, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 113 (1997), pp. 476-491; discussion 489-91.
2. L.F. Hiratzka, G.L. Bakris, J.A. Beckman, et al. 2010 ACCF/AHA or AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. e27-e129.
3. R. Erbel, V. Aboyans, C. Boileau, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult * The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 35 (2014), pp. 2873-2926.
4. L.A. Pape, T.T. Tsai, E.M. Isselbacher, et al. Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*, 116 (2007), pp. 1120-1127.
5. V. Paruchuri, K.F. Salhab, G. Kuzmik, et al. Aortic size distribution in the general population: explaining the size paradox in aortic dissection. *Cardiology*, 131 (2015), pp. 265-272.
6. M.A. Zafar, Y. Li, J.A. Rizzo, et al. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovascular Surg*, 155 (2018), pp. 1938-1950.
7. B.P. Adriaans, S. Heuts, S. Gerretsen, et al. Aortic elongation part I: the normal aortic ageing process. *Heart*, 104 (2018), pp. 1772-1777.
8. T. Krüger, O. Forkavets, K. Veseli, et al. Ascending aortic elongation and the risk of dissection. *Eur J Cardio-Thorac*, 50 (2016), pp. 241-247.
9. S. Heuts, B.P. Adriaans, S. Gerretsen, et al. Aortic elongation part II: the risk of acute type A aortic dissection. *Heart*, 104 (2018), pp. 1778-1782.
10. F.A. Lederle, G.R. Johnson, S.E. Wilson, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA*, 287 (2002), pp. 2968-2972.
11. J.A. Rizzo, M.A. Coady, J.A. Elefteriades. Procedures for estimating growth rates in thoracic aortic aneurysms. *J Clin Epidemiol*, 51 (1998), pp. 747-754.
12. A.M. Mansour, S. Peterss, M.A. Zafar, et al. Prevention of Aortic Dissection Suggests a Diameter Shift to a Lower Aortic Size Threshold for Intervention. *Cardiology*, 139 (2018), pp. 139-146.
13. S. Demertzis, S. Grego. Predictability of acute aortic dissection. A dream come true? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 157 (2019), p. e324.
14. T. Krüger, A. Oikonomou, D. Schibilsky, et al. Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project†. *Eur J Cardiothorac Sug*, 51 (2017), pp. 1119-1126.
15. J. Sugawara, K. Hayashi, T. Yokoi, H. Tanaka. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *J Am Coll Cardiol Img*, 1 (2008), pp. 739-748.
16. A. Tsamis, J.T. Krawiec, D.A. Vorp. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface*, 10 (2013), p. 20121004.
17. A. Della Corte, C. Quarto, C. Bancone, et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signalling. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 135 (2008), pp. 8-18. e1-2.
18. B. Rylski, P. Blanke, F. Beyersdorf, et al. How does the ascending aorta geometry change when it dissects? *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 1311-1319.
19. C. Martin, W. Sun, T. Pham, J. Elefteriades. Predictive biomechanical analysis of ascending aortic aneurysm rupture potential. *Acta Biomater*, 9 (2013), pp. 9392-9400.
20. A. Nchimi, J.P. Cheramy-Bien, T.C. Gasser, et al. Multifactorial relationship between 18F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography signaling and biomechanical properties in unruptured aortic aneurysms. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7 (2014), pp. 82-91.
21. N. Kontopodis, S. Lioudaki, D. Pantidis, G. Papadopoulos, E. Georgakarakos, C.V. Ioannou. Advances in determining abdominal aortic aneurysm size and growth. *World J Radiol*, 8 (2016), pp. 148-158.
22. B. Trinh, I. Dubin, O. Rahman, et al. Aortic volumetry at contrast-enhanced magnetic resonance angiography: feasibility as a sensitive method for monitoring bicuspid aortic valve aortopathy. *Invest Radiol*, 52 (2017), pp. 216-222.
23. J.A. Elefteriades, E.A. Farkas. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. 841-857.

PALAVRAS-CHAVE eventos aórticos adversos, aneurisma aórtico, dimensões da aorta, alongamento aórtico, história natural, aneurisma da aorta torácica

APÊNDICE Para acesso a seção de Métodos expandida, tabela e figuras adicionais, confira a versão *on-line* deste artigo.