

CAPÍTULO 19

ARTIGO DE REVISÃO

COMPLEXIDADE GENÉTICA E PRECISÃO TERAPÊUTICA NAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Autor Principal

Airton Akira Yamase

Coautores

Elaine Guimarães de Souza

Marcelo Monteiro Mota

Victor Nassif Figueira

Leandro Araujo Prudente Freire

Thiago Rabello Santos

José David Costa Bitencourt

Resumo A compreensão das cardiopatias congênitas atravessa um momento de profunda transformação técnica, distanciando-se de uma visão puramente anatômica para alcançar a complexidade da biologia molecular e da genética de sistemas. Estas anomalias, que incidem em aproximadamente oito a cada mil nascidos vivos, representam um desafio significativo à saúde pública devido à sua alta taxa de morbidade e à natureza muitas vezes irreversível das lesões miocárdicas em estágios precoces do desenvolvimento. O cenário atual revela que a formação do coração não é apenas um evento mecânico, mas um processo rigorosamente controlado por redes regulatórias que envolvem fatores de transcrição específicos e vias de sinalização celular que, quando interrompidas por mutações ou fatores ambientais, resultam em fenótipos variados, desde comunicações septais simples até transposições complexas de grandes vasos. Evidências clínicas demonstram que, embora a etiologia permaneça multifatorial, avanços em técnicas de sequenciamento e microarranjos permitiram identificar causas genéticas em cerca de 40% dos casos, incluindo aneuploidias, variantes de número de cópias e mutações monogênicas em genes fundamentais como NKX2.5 e GATA4. Simultaneamente, a prática terapêutica tem evoluído de uma transposição direta de protocolos de adultos para uma abordagem pediátrica especializada, incorporando o uso de betabloqueadores seletivos, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e avanços na terapia com prostaglandinas para estabilização hemodinâmica. No campo cirúrgico, a ascensão de procedimentos híbridos e intervenções por cateterismo minimamente invasivos tem redefinido o prognóstico desses pacientes, permitindo que a grande maioria alcance a vida adulta.

Palavras-chave: Doenças cardíacas congênitas. Doença cardíaca congênita síndrômica. Doença cardíaca congênita não síndrômica. Fatores genéticos. Fatores ambientais.

1. INTRODUÇÃO E PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO

As doenças cardíacas congênitas representam o grupo mais prevalente de malformações estruturais ao nascimento, manifestando-se como resultado de uma interrupção ou desvio no processo de formação cardíaca durante a vida fetal. A incidência global, mantida em níveis consistentes de oito casos para cada mil nascidos vivos, coloca essas patologias em uma posição de destaque na cardiologia pediátrica e no planejamento de saúde pública. Essas anomalias decorrem de falhas críticas durante a fase de embriogênese, momento em que o coração, sendo o primeiro órgão funcional a se desenvolver, sofre transformações morfológicas rápidas e complexas.

Diferente de outros tecidos com maior capacidade de regeneração, o miocárdio humano apresenta um potencial limitado de reparo celular após o estabelecimento de danos estruturais. Esta limitação biológica torna as intervenções cirúrgicas ou por cateterismo frequentemente necessárias para restaurar a funcionalidade hemodinâmica e garantir a sobrevivência do paciente. A gravidade clínica dessas condições é extremamente heterogênea, variando desde defeitos assintomáticos que podem passar despercebidos até anomalias críticas que exigem cuidados imediatos logo após o nascimento para evitar o colapso circulatório.

Historicamente, a classificação clínica divide essas doenças em dois grandes grupos: as cardiopatias cianóticas e as acianóticas. As formas cianóticas são consideradas mais graves e se caracterizam pela passagem de sangue desoxigenado diretamente para a circulação sistêmica, o que resulta na coloração azulada das mucosas e da pele, fenômeno conhecido como cianose. Este quadro clínico é reflexo de um aumento patológico nos níveis de hemoglobina desoxigenada no sangue arterial, frequentemente associado a defeitos de septação ou obstruções severas no fluxo pulmonar.

Os defeitos mais comumente diagnosticados na prática clínica incluem a comunicação interventricular (CIV), a comunicação interatrial (CIA) e a persistência do canal arterial (PCA), que compõem a maioria das cardiopatias acianóticas. Por outro lado, casos de maior complexidade, como a tetralogia de Fallot (TOF) e a transposição de grandes vasos (TGV), demandam uma estrutura hospitalar de alta complexidade para o manejo cirúrgico precoce. Independentemente do subtipo, a maioria das crianças acometidas enfrenta desafios que vão além da mecânica cardíaca, apresentando frequentemente déficit de crescimento, intolerância ao exercício físico e episódios recorrentes de infecções pulmonares devido ao desequilíbrio do fluxo sanguíneo nos pulmões. Além dos impactos físicos, deve-se considerar o ônus emocional e financeiro sobre as famílias, assim como as possíveis complicações no desenvolvimento cognitivo de longo prazo, o que exige uma abordagem multidisciplinar contínua. A Tabela 1 organiza as principais anomalias cardíacas descritas na literatura científica, diferenciando-as por seu impacto clínico e frequência estimada.

Tabela 1 – Classificação e prevalência das principais cardiopatias congênitas

| Tipo de DCC | Classificação Clínica | Características Principais | Prevalência Estimada |
|--------------------------------------|------------------------------|---|-----------------------------|
| Comunicação Interventricular (CIV) | Acianótica | Orifício no septo que separa os ventrículos. | Comum |
| Comunicação Interatrial (CIA) | Acianótica | Falha no fechamento do septo entre os átrios. | Comum |
| Tetralogia de Fallot (TOF) | Cianótica | Combinação de quatro defeitos estruturais. | Complexa |
| Transposição de Grandes Vasos (TGV) | Cianótica | Inversão das posições da aorta e artéria pulmonar. | Grave |
| Persistência do Canal Arterial (PCA) | Acianótica | Falha no fechamento do ducto arterial pós-nascimento. | Frequente |

2. BASES MOLECULARES DA EMBRIOGÊNESE CARDÍACA

O desenvolvimento do coração humano é um processo de alta precisão que se inicia a partir do mesoderma lateral, marcando o início da vida funcional do embrião por volta do 22º dia de gestação. Este período é caracterizado por uma sequência de eventos morfogenéticos que transformam uma simples população de células precursoras em uma estrutura tridimensional complexa dotada de câmaras, válvulas e um sistema de condução especializado. A migração de células pré-cardíacas a partir da linha primitiva estabelece as bases para a formação dos tubos cardíacos primitivos, que subsequentemente se fundem e iniciam o processo de looping, essencial para a correta orientação espacial do órgão.

Este processo é regido por uma interação rigorosa entre sinais indutores e inibidores que determinam o destino celular no mesoderma cardíaco. Moléculas de sinalização como as proteínas morfogênicas ósseas (BMP2) e os fatores de crescimento de fibroblastos (FGF8) atuam como potentes indutores da diferenciação cardiogênica. Em contrapartida, sinais inibitórios como as proteínas Wnt e Serrato atuam na modulação do tamanho e da localização das linhagens mesodérmicas, garantindo que o coração se desenvolva na proporção e posição corretas dentro da cavidade torácica.

A regulação transcricional é o ponto central da cardiogênese, onde genes específicos são ativados em janelas temporais precisas. Fatores de transcrição como NKX2.5, GATA4 e TBX5 são essenciais para o controle do looping cardíaco e para a formação correta das câmaras e septos. O gene NKX2.5, frequentemente chamado de "gene mestre" do desenvolvimento cardíaco, juntamente com o MHC2A, atua nos estágios iniciais, enquanto outros fatores como HAND1 e HAND2 tornam-se proeminentes em fases posteriores para direcionar o desenvolvimento dos ventrículos direito e esquerdo.

Qualquer interferência, seja por mutações genéticas ou pela exposição a teratógenos ambientais, pode desestabilizar esta rede regulatória, resultando em malformações estruturais. A complexidade deste sistema é tamanha que fatores de crescimento como VEGF e PDGF, além de proteínas da família Foxf, também participam da formação do segundo campo cardíaco, demonstrando que a etiologia das cardiopatias congênitas está intrinsecamente ligada a falhas na comunicação molecular entre diferentes populações celulares.

3. ETIOLOGIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS

A origem das cardiopatias congênitas é reconhecida como multifatorial, envolvendo uma rede intrincada onde predisposições genéticas interagem com variáveis ambientais durante o período crítico de desenvolvimento fetal. Atualmente, o avanço nas ferramentas de diagnóstico molecular permite identificar causas genéticas específicas em aproximadamente 40% dos casos clínicos, revelando uma heterogeneidade etiológica que desafia a padronização absoluta dos tratamentos. Estas causas podem ser categorizadas em anomalias cromossômicas de grande escala, variantes de número de cópias (CNVs) e distúrbios de gene único, cada uma apresentando riscos e prognósticos distintos.

As anomalias cromossômicas, que incluem aneuploidias como as trissomias e monossomias (como a Síndrome de Turner), são responsáveis por cerca de 9% a 18% dos diagnósticos, podendo ser detectadas por exames de cariotipagem convencional. Por outro lado, as variantes de número de cópias — representadas por microdeleções ou duplicações submicroscópicas de segmentos de DNA — têm uma relevância significativa, ocorrendo em até 25% dos casos de cardiopatias síndrômicas. Um exemplo emblemático é a síndrome de deleção 22q11.2, também conhecida como síndrome de DiGeorge, que frequentemente se manifesta com defeitos cardíacos conotrunciais graves.

Além dos componentes hereditários, o papel dos fatores ambientais não deve ser subestimado, contribuindo para 2% a 10% dos casos. Doenças maternas pré-existentes ou gestacionais, como o diabetes mellitus, a obesidade e a fenilcetonúria, criam um ambiente metabólico que pode interferir na sinalização molecular do embrião. Da mesma forma, a exposição a teratógenos — incluindo álcool, tabagismo, talidomida e certas infecções virais como a rubéola e a influenza

— pode atuar como um gatilho para a interrupção do desenvolvimento cardíaco normal.

Estudos em modelos animais sugerem que a interação gene-ambiente é um fator determinante; por exemplo, a deficiência parcial de um gene como o *Notch1*, quando combinada com um ambiente materno hiperglicêmico ou hipóxico, aumenta drasticamente a incidência de malformações. Assim, o conhecimento detalhado da etiologia não apenas auxilia na previsão de desfechos clínicos e prognósticos, mas também é fundamental para o aconselhamento genético das famílias e para o rastreamento de riscos reprodutivos futuros.

3.1 Investigação das alterações genômicas nas síndromes cardíacas

A manifestação das doenças cardíacas congênitas dentro de quadros sindrômicos reflete alterações genômicas que frequentemente ultrapassam o território cardíaco, afetando múltiplos sistemas orgânicos. As aneuploidias cromossômicas, caracterizadas pela alteração no número total de cromossomos, representam um grupo diagnóstico fundamental, abrangendo tanto as trissomias quanto as monossomias. A Síndrome de Turner, uma monossomia do cromossomo X, é um exemplo clássico dessas condições e pode ser prontamente identificada por meio de exames de cariotipagem convencional.

Além das aneuploidias, as variantes de número de cópias (CNVs) consistem em deleções ou duplicações extensas de segmentos de DNA que possuem caráter patogênico e estão intrinsecamente ligadas a fenótipos cardíacos complexos. Essas variações genômicas são responsáveis por síndromes bem estabelecidas, como a deleção 22q11.2, que define a síndrome de DiGeorge, e a deleção 7q11.23, característica da síndrome de Williams-Beuren. Outras condições relevantes incluem as deleções 1p36 e 11q (Síndrome de Jacobsen), além das alterações nas regiões 1q21.1 e 8p23.1. O diagnóstico preciso dessas CNVs exige o uso de métodos de alta resolução, como a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) ou o microarranjo cromossômico, que permitem visualizar perdas ou ganhos de material genético indetectáveis ao microscópio comum.

No contexto das síndromes causadas por variantes em um único gene, a ciência médica tem revelado uma acentuada heterogeneidade genética. Estas condições frequentemente envolvem mutações em fatores de transcrição e modificadores da cromatina, elementos que desempenham funções vitais no controle do desenvolvimento cardíaco normal. Historicamente, essas etiologias foram detectadas através de análises de ligação e sequenciamento direcionado de genes candidatos em famílias afetadas ao longo de múltiplas gerações, permitindo correlacionar mutações específicas com as manifestações clínicas observadas no coração e em outros órgãos.

3.2 Determinantes monogênicos nas cardiopatias não sindrômicas

A exploração dos mecanismos etiológicos na forma não sindrômica das cardiopatias congênitas revelou que variantes patogênicas podem ser isoladas em

genes responsáveis pela sinalização celular, proteínas estruturais e regulação transcricional. A função desses fatores é determinante para a coordenação das linhagens progenitoras e para a formação da estrutura tridimensional do coração, exigindo uma regulação espaço-temporal impecável. Estudos em modelos animais consolidaram o conhecimento de que famílias de genes como Nkx, GATA e T-box formam a rede reguladora central para a cardiogênese.

3.2.1 O papel do fator de transcrição NKX2.5

O gene NKX2.5 foi o primeiro fator de transcrição a ser diretamente vinculado às cardiopatias congênitas não sindrômicas, identificado a partir do estudo de famílias com padrão de herança autossômica dominante. O fenótipo mais comum associado a mutações nesse gene envolve o defeito do septo atrial acompanhado de anormalidades na condução atrioventricular. No entanto, o espectro de anomalias causadas pelo NKX2.5 é vasto, incluindo a Tetralogia de Fallot, a estenose aórtica subvalvar, a atresia pulmonar e a síndrome do coração esquerdo hipoplásico.

Pesquisas demonstram que a localização da mutação dentro da estrutura do gene influencia o resultado clínico: alterações no homeodomínio tendem a causar defeitos no septo ventricular, enquanto mutações fora dessa região estão mais ligadas à Tetralogia de Fallot. A relevância clínica dessa descoberta é imediata, pois a detecção de variantes no NKX2.5 permite monitorar pacientes com risco aumentado de bloqueio cardíaco completo e morte súbita, além de identificar portadores assintomáticos de defeitos septais dentro de uma mesma família.

3.2.2 Contribuição da família GATA na morfogênese

Os genes da família GATA, caracterizados por seus domínios de dedo de zinco, são essenciais para a ativação da transcrição durante a diferenciação miocárdica. Mutações heterozigóticas no GATA4 estão fortemente associadas a defeitos nos septos atrial e ventricular, além de estenose pulmonar e Tetralogia de Fallot, achados que são corroborados por modelos experimentais em camundongos que apresentam fenótipos semelhantes. Já o gene GATA5, embora menos estudado, está relacionado a anomalias como a válvula aórtica bicúspide e a dupla via de saída do ventrículo direito.

O gene GATA6, por sua vez, atua como um fator iniciador no desenvolvimento cardíaco e de outros tecidos de origem endodérmica. Suas mutações foram inicialmente descritas em casos de tronco arterioso persistente, mas também estão envolvidas na transposição das grandes artérias e em defeitos septais. A complexidade desse gene reside em sua capacidade de regular a ativação de diversos genes críticos, o que explica por que pacientes com variantes específicas podem apresentar, simultaneamente, defeitos no trato de saída cardíaco e malformações no pâncreas ou no diafragma. A Tabela 2 sintetiza as principais associações entre genes reguladores e as malformações estruturais ou funcionais resultantes de suas variantes patogênicas.

Tabela 2 – Correlação entre variantes genéticas e fenótipos de cardiopatias congênitas

| Gene | Função Biológica | Principais Fenótipos Associados |
|---------------|--|--|
| NKX2.5 | Fator de transcrição central | Defeito do septo atrial, bloqueio AV, Tetralogia de Fallot. |
| GATA4 | Ativador transcricional miocárdico | Defeitos septais cardíacos, estenose pulmonar, Tetralogia de Fallot. |
| GATA6 | Fator iniciador do desenvolvimento | Tronco arterioso persistente, transposição de grandes vasos. |
| TBX5 | Membro da família T-box | Síndrome de Holt-Oram e defeitos septais isolados. |
| NOTCH1 | Via de sinalização celular | Doença da válvula aórtica, válvula aórtica bicúspide. |
| MYH6 | Proteína estrutural (α -miosina) | Defeito do septo atrial familiar, cardiomiopatias. |

4. ABORDAGEM FARMACOLÓGICA NAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

O manejo terapêutico das cardiopatias congênitas exige uma estratégia coordenada que combina intervenções clínicas e suporte hemodinâmico, visando estabilizar o paciente antes e após procedimentos cirúrgicos ou por cateterismo. Atualmente, a terapia medicamentosa nessa população é baseada na experiência clínica acumulada no tratamento de adultos, devido à necessidade de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dessas crianças de forma imediata. Evidências sugerem que corações com anomalias congênitas apresentam mecanismos de ativação neuro-hormonal e remodelamento semelhantes aos observados em doenças cardíacas adquiridas, o que fundamenta o uso de fármacos moduladores do sistema cardiovascular.

4.1 Modulação adrenérgica com betabloqueadores

O uso de betabloqueadores visa reduzir a sobrecarga sobre o miocárdio por meio do bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, resultando em uma diminuição controlada do débito cardíaco, da frequência cardíaca e da contratilidade. Ao promover a vasodilatação coronariana e reduzir a pressão arterial, esses

medicamentos diminuem a demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco, um fator crucial em corações sob estresse funcional. Além disso, os betabloqueadores podem exercer um efeito protetor sobre os processos de divisão celular miocárdica, que frequentemente encontram-se alterados nessas patologias.

No cenário pediátrico, a farmacocinética apresenta desafios específicos, com estudos indicando que pacientes jovens podem necessitar de doses até quatro vezes superiores às recomendadas para adultos para atingir níveis terapêuticos eficazes. O bisoprolol tem se destacado como uma opção promissora por sua alta cardiosseletividade e capacidade de estimular a produção endotelial de óxido nítrico, contribuindo para a redução da fibrose tecidual. Já o propranolol continua sendo a medicação de escolha para tratar a insuficiência cardíaca associada à cardiomiopatia hipertrófica em crianças, mantendo sua relevância histórica no arsenal terapêutico.

4.2 Modulação sistêmica via inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

A manipulação farmacológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona representa um avanço na terapia de suporte para as cardiopatias congênitas, fundamentando-se em suas propriedades de proteção miocárdica e renal. Tanto os inibidores da enzima conversora de angiotensina quanto os bloqueadores dos receptores da angiotensina demonstraram eficácia robusta no controle da hipertensão arterial e no manejo da insuficiência cardíaca decorrente de diversas etiologias estruturais. Fisiologicamente, o SRAA coordena o equilíbrio hormonal que regula a retenção de sódio e água nos néfrons, exercendo um controle direto sobre a pressão arterial sistêmica.

No entanto, nas cardiopatias congênitas, a ativação crônica e patológica deste sistema desencadeia consequências deletérias. A persistência dos níveis elevados de angiotensina II e aldosterona induz hipertensão sistêmica e promove alterações fibróticas progressivas no tecido renal. Por esse motivo, a interrupção dessa cascata hormonal é essencial para mitigar o remodelamento cardíaco adverso e preservar a função dos órgãos-alvo.

4.2.1 Aplicação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Os fármacos da classe dos IECA atuam na redução da atividade adrenérgica e na atenuação da ativação do SRAA, o que resulta em um alívio direto dos sintomas associados ao aumento do tônus simpático e da pressão arterial. Clinicamente, o uso dessas substâncias está associado à redução na taxa de hospitalizações e a uma melhoria significativa na sobrevida de pacientes pediátricos com quadros graves de insuficiência cardíaca. O mecanismo de ação envolve a inibição da produção de matriz extracelular e a redução do impacto pró-inflamatório das citocinas sobre o endotélio vascular, prevenindo o remodelamento patológico das câmaras cardíacas. Essa proteção é particularmente valiosa em pacientes que apresentam baixa fração de ejeção.

O captopril, introduzido na prática clínica em 1981, consolidou-se como um medicamento seguro para o público pediátrico, sendo eficaz na redução da sobrecarga e da hipertrofia ventricular esquerda em crianças. Atualmente, sua indicação estende-se a recém-nascidos e lactentes, enquanto outros agentes como o lisinopril e o enalapril são preferencialmente indicados para crianças em faixas etárias maiores. Embora aprovados para insuficiência cardíaca pediátrica desde 2013, as diretrizes estabelecem recomendações de classe I para pacientes com disfunção ventricular esquerda evidente e de classe IIa para indivíduos assintomáticos. Estudos comparativos demonstram que crianças com cardiomiopatia dilatada tratadas com IECA apresentam maior sobrevida em relação àquelas que utilizam apenas digoxina e diuréticos tradicionais. O benefício clínico é mais expressivo em pacientes com *shunts* esquerda-direita do que naqueles cuja insuficiência decorre estritamente de sobrecarga de pressão.

4.2.2 Utilização dos bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA)

Os bloqueadores de receptores de angiotensina, como a valsartana e a losartana, oferecem uma abordagem alternativa ao inibir diretamente os receptores de angiotensina II localizados nos vasos sanguíneos e na zona glomerulosa adrenal. Esta classe farmacológica proporciona um bloqueio mais abrangente dos efeitos cardiovasculares da angiotensina II e apresenta um perfil de tolerabilidade superior, com incidência reduzida de efeitos colaterais em comparação aos IECA. Por essa razão, os BRA são a indicação primária para crianças que não toleram o uso de inibidores da enzima conversora.

Ensaios clínicos realizados em pacientes de 1 a 16 anos demonstram que a valsartana melhora parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos em casos de insuficiência cardíaca derivada de cardiopatias com shunt esquerda-direita. Além da eficácia hemodinâmica, a possibilidade de administração em dose única diária facilita a adesão ao tratamento, um fator crítico no manejo de longo prazo. Entretanto, as evidências indicam que nem todas as condições respondem de maneira idêntica. Em adultos e crianças com Tetralogia de Fallot corrigida ou síndrome da hipoplasia do coração esquerdo, o uso desses fármacos não resultou em alterações significativas na fração de ejeção média ou nas dimensões ventriculares.

4.3 Terapia diurética no manejo da congestão cardiovascular

Os diuréticos constituem a primeira linha de tratamento para crianças com insuficiência cardíaca congestiva, independentemente da etiologia estrutural da cardiopatia. A estratégia terapêutica baseia-se na redução do volume extracelular e da pré-carga, aliviando os sintomas congestivos e melhorando a eficiência miocárdica.

4.3.1 Dinâmica dos diuréticos de alça

A furosemida permanece como o diurético de alça mais utilizado desde que sua segurança e rapidez na resolução da sobrecarga hídrica em crianças foram

comprovadas em 1971. O fármaco atua especificamente no ramo ascendente espesso da alça de Henle, inibindo o cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ e impedindo a reabsorção massiva de sódio e cloreto. Em cenários de insuficiência cardíaca aguda descompensada, a capacidade de resposta ao diurético é um marcador prognóstico fundamental. Uma resposta atenuada está correlacionada a maior mortalidade e períodos de internação prolongados.

Avanços recentes na medicina neonatal sugerem que o método de administração pode influenciar o desfecho clínico. Em recém-nascidos submetidos a circulação extracorpórea, a infusão contínua de furosemida (0,1 mg/kg/h) mostrou-se superior ao regime de bolus intermitente, proporcionando uma resposta diurética mais estável e facilitando a obtenção de um equilíbrio hídrico negativo necessário para a recuperação pós-operatória.

4.3.2 Aplicação de diuréticos tiazídicos

Os tiazídicos, como a clorotiazida e a hidroclorotiazida, exercem seu efeito natriurético por meio da inibição do cotransportador de cloreto de sódio nos túbulos renais distais. Inicialmente, o uso desses agentes promove uma redução no volume extracelular, no retorno venoso e na resistência vascular periférica. Com a administração crônica, embora o débito cardíaco tenda a retornar aos níveis basais, a redução da resistência periférica persiste, o que contribui para o controle pressórico sustentado. No contexto das cardiopatias congênitas complexas, os tiazídicos são frequentemente associados à furosemida para tratar estados de sobrecarga hídrica refratária.

4.3.3 Antagonistas de mineralocorticoides e poupadores de potássio

A espironolactona destaca-se como o antagonista do receptor mineralocorticoide mais potente, atuando na inibição da reabsorção de sódio e na preservação dos níveis de potássio. Em adultos com cardiopatias congênitas, o uso desse fármaco está associado a uma redução de 30% na mortalidade. Além do efeito diurético, tanto a espironolactona quanto a eplerenona exercem funções protetoras ao prevenir a fibrose miocárdica e atenuar a secreção excessiva de catecolaminas. A espironolactona também melhora a função endotelial e reduz processos inflamatórios sistêmicos, embora estudos em pacientes com fisiologia de Fontan tenham mostrado resultados variados quanto ao impacto na função ventricular global. A Tabela 3 mostra os principais mecanismos e indicações das terapias diuréticas, facilitando a escolha terapêutica conforme a necessidade hemodinâmica do paciente.

Tabela 3 – Comparativo das classes de diuréticos na prática pediátrica

| Classe Farmacológica | Exemplo Principal | Mecanismo de Ação | Indicação Principal |
|--|--------------------------|---|--|
| Diuréticos de Alça | Furosemida | Inibe o cotransportador Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ na alça de Henle. | Congestão aguda, sobrecarga hídrica severa, pós-operatório. |
| Diuréticos Tiazídicos | Hidroclorotiazida | Inibe a reabsorção de sódio no túbulo distal. | Uso crônico, hipertensão, potencialização da furosemida. |
| Antagonistas de Mineralocorticoides | Espironolactona | Antagoniza a aldosterona e poupa potássio. | Insuficiência cardíaca crônica, prevenção de fibrose miocárdica. |

4.4 Terapias vasodilatadoras e modulação do óxido nítrico

A descoberta de que o endotélio produz substâncias capazes de induzir o relaxamento vascular, especificamente o óxido nítrico, revolucionou o tratamento das cardiopatias congênitas associadas à hipertensão pulmonar. O óxido nítrico atua via ativação da enzima guanilato ciclase solúvel, resultando na produção de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que promove a vasodilatação e exerce efeitos inotrópicos e lusitrópicos positivos no coração.

4.4.1 Antagonistas de receptores de endotelina-1

A endotelina-1 é um peptídeo com potente ação vasoconstritora, estando diretamente envolvida na fisiopatologia da hipertensão sistêmica, na progressão da doença renal crônica e no comprometimento da função pulmonar. No cenário das cardiopatias congênitas, níveis elevados dessa substância induzem o remodelamento cardíaco adverso, caracterizado pelo aumento do diâmetro atrial e da massa ventricular esquerda. Para mitigar esses efeitos deletérios, utilizam-se os antagonistas de receptores de endotelina-1 (ET-As), como a bosentana e a ambrisentana, que demonstraram resultados favoráveis na redução das alterações estruturais miocárdicas.

Esses fármacos são fundamentais para melhorar a sobrevida de pacientes adultos, particularmente aqueles que apresentam hipertensão arterial pulmonar sintomática associada a defeitos congênitos. A bosentana, um antagonista dos

receptores A e B, tem sido aplicada na redução da resistência vascular pulmonar desde 2004, apresentando um perfil farmacocinético em crianças muito semelhante ao observado em adultos saudáveis. Evidências clínicas indicam que o uso combinado de bosentana e sildenafila é capaz de otimizar a resistência vascular pulmonar e sistêmica em uma ampla faixa etária, abrangendo desde adolescentes até adultos com hipertensão pulmonar severa.

4.4.2 Inibidores da fosfodiesterase e modulação do cGMP

A enzima fosfodiesterase-5 (PDE-5) desempenha um papel crítico na sinalização vascular ao catabolizar o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) em seu metabólito inativo. A inibição dessa enzima resulta no acúmulo intracelular de cGMP, o que desencadeia o relaxamento da musculatura lisa vascular, a diminuição do consumo miocárdico de oxigênio e uma modulação controlada da inotropia. Estudos clínicos revelam que os inibidores da PDE-5 são benéficos na redução das taxas de hospitalização e mortalidade em pacientes adultos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida.

Agentes como a sildenafila e a tadalafila constituem o fundamento do tratamento da hipertensão arterial pulmonar devido aos seus potentes efeitos vasodilatadores. Eles são frequentemente utilizados em associação com diuréticos para o manejo da sobrecarga ventricular direita, sendo a terapia de escolha para casos de hipertensão pulmonar resistentes ao óxido nítrico inalatório. Além disso, essa classe medicamentosa está associada ao aumento da sobrevida em pacientes com síndrome de Eisenmenger, uma complicação grave de shunts intracardíacos não corrigidos.

4.4.3 O papel vital das prostaglandinas na neonatologia

Nas cardiopatias congênitas classificadas como ducto-dependentes, a manutenção da patência do canal arterial é uma condição de sobrevivência absoluta para garantir a perfusão dos órgãos e evitar a hipóxia sistêmica. As prostaglandinas, lipídios autacóides derivados do ácido araquidônico, desempenham um papel central nesse processo inflamatório e regulatório. Desde a demonstração de sua eficácia no relaxamento do canal arterial em 1973 e sua subsequente aprovação pelo órgão regulador em 1981, as prostaglandinas tornaram-se indispensáveis na estabilização de recém-nascidos.

O tratamento é frequentemente iniciado com base no diagnóstico pré-natal ou em sinais clínicos precoces, como cianose profunda ou ausência de pulsos femorais. A administração por infusão contínua permite estabilizar a condição hemodinâmica do bebê, garantindo que ele chegue ao procedimento cirúrgico em melhores condições fisiológicas. A literatura médica reforça que a introdução precoce da terapia com prostaglandinas está diretamente correlacionada a menores taxas de morbidade e mortalidade neonatal.

4.4.4 Estimuladores da guanilato ciclase solúvel

Diferente dos inibidores da fosfodiesterase, os estimuladores da guanilato ciclase solúvel (sGC) atuam diretamente na enzima responsável pela produção de cGMP, independentemente dos níveis de óxido nítrico endógeno. Esse mecanismo promove não apenas a vasodilatação, mas também inibe processos de remodelamento vascular patológico. Os benefícios clínicos incluem a redução da resistência vascular pulmonar e a diminuição dos níveis de peptídeo natriurético cerebral (pro-BNP), um marcador importante de estresse cardíaco.

O riociguate, aprovado para uso clínico em 2013, foi originalmente desenvolvido para o tratamento de adultos com hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas. Pesquisas recentes confirmam que o riociguate reduz significativamente a resistência vascular e promove um aumento no índice cardíaco, oferecendo uma alternativa terapêutica eficaz para pacientes com quadros complexos de hipertensão pulmonar associada. A Tabela 4 detalha as principais classes de vasodilatadores, seus alvos moleculares e as aplicações clínicas específicas discutidas nesta seção.

Tabela 4 – Vasodilatadores e agentes pulmonares em cardiopatias congênitas

| Classe Medicamentosa | Exemplos | Mecanismo de Ação | Indicação na DCC |
|-----------------------------------|-------------------------|--|--|
| Antagonistas de Endotelina | Bosentana, Ambrisentana | Bloqueio dos receptores de endotelina-1. | Hipertensão arterial pulmonar (HAP) sintomática. |
| Inibidores da PDE-5 | Sildenafil, Tadalafila | Inibição da degradação do cGMP. | Base do tratamento para HAP e síndrome de Eisenmenger. |
| Prostaglandinas | Alprostadil (PGE1) | Relaxamento do músculo liso do canal arterial. | Cardiopatias ducto-dependentes no período neonatal. |
| Estimuladores da sGC | Riociguate | Estimulação direta da produção de cGMP. | HAP associada a defeitos congênitos em adultos. |

4.5 OPÇÕES FARMACOLÓGICAS ADJUVANTES E TERAPIAS COMBINADAS

Além das classes principais voltadas para o controle de volume e pressão, o tratamento das cardiopatias congênitas envolve medicamentos adjuvantes que visam o controle do ritmo cardíaco, a modulação neuro-hormonal avançada e o fechamento farmacológico de conexões fetais persistentes.

4.5.1 Inibidores do receptor da angiotensina e da neprilisina (ARNi)

A neprilisina é uma endopeptidase responsável pela degradação de diversos peptídeos vasoativos, incluindo a angiotensina II e peptídeos natriuréticos, sendo encontrada no coração, vasos e rins. A sua inibição resulta em efeitos benéficos como vasodilatação, natriurese e redução da fibrose, embora possa levar à retenção hídrica se não for balanceada. A combinação de sacubitril (inibidor da neprilisina) e valsartana (BRA) foi aprovada para o tratamento da insuficiência cardíaca sintomática com disfunção sistólica, visando aumentar os níveis de peptídeos protetores e simultaneamente bloquear os efeitos da angiotensina II.

Apesar do sucesso em adultos com insuficiência cardíaca adquirida, a aplicação dessa combinação na população pediátrica ainda é limitada por uma escassez de estudos robustos. Algumas evidências iniciais sugerem que pacientes com cardiopatias congênitas de alta complexidade podem não apresentar os mesmos benefícios observados na população geral, o que exige cautela e individualização da terapia.

4.5.2 Terapia antiarrítmica e a classificação de vaughan williams

O manejo de arritmias atriais e ventriculares é um componente essencial no cuidado de pacientes com malformações cardíacas, servindo tanto para o alívio de sintomas quanto para a profilaxia de eventos fatais. A classificação de Vaughan Williams continua sendo a base para a organização desses fármacos, tendo sido recentemente atualizada para incluir a Classe 0, representada por drogas que atuam na automaticidade sinoatrial, como a ivabradina.

- **Classe I** – compreende os bloqueadores dos canais de sódio, como a procainamida. Esses agentes são geralmente contraindicados em pacientes com cardiopatias estruturais graves, pois podem deprimir a função ventricular e aumentar o risco de eventos pró-arrítmicos, especialmente naqueles com Tetralogia de Fallot.
- **Classe II** – composta por betabloqueadores que reduzem a frequência cardíaca e aumentam o período refratário. São fundamentais no manejo de taquicardias supraventriculares e reentrantes, com recomendações específicas conforme as comorbidades do paciente: bloqueadores seletivos para asmáticos e agentes de excreção renal para aqueles com disfunção hepática.
- **Classe III** – inclui bloqueadores dos canais de potássio como a amiodarona e o sotalol. A amiodarona é altamente eficaz no controle de arritmias pós-

operatórias, mas seu uso prolongado é limitado pelo risco de toxicidade pulmonar, hepática e tireoidiana. O sotalol é uma alternativa segura para taquicardias resistentes, embora exija monitoramento rigoroso devido ao risco de aumento da mortalidade em certas populações.

- **Classe IV** – representada por bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, como verapamil e diltiazem, úteis no controle da frequência de arritmias supraventriculares em pacientes adultos.

4.5.3 Digoxina: o equilíbrio entre inotropismo e controle de ritmo

A digoxina, isolada em 1930, permanece como um dos fármacos mais tradicionais na cardiologia pediátrica, tendo sua indicação inicial voltada para o tratamento da insuficiência cardíaca. Atualmente, seu papel clínico foi refinado para o manejo sintomático de pacientes que apresentam fibrilação, flutter atrial e quadros congestivos persistentes. O mecanismo de ação fundamental reside na inibição da bomba de Na⁺/K⁺-ATPase no miocárdio, o que resulta em um aumento reflexo do tônus parassimpático e no bloqueio parcial dos nódulos sinoatrial e atrioventricular.

Este fármaco exerce um efeito inotrópico positivo ao elevar os níveis de cálcio intracelular, promovendo uma contração miocárdica mais eficiente, o que se traduz em melhores taxas de sobrevivência para pacientes sem histórico de arritmias graves. Na vertente antiarrítmica, a digoxina é utilizada para retardar a condução em taquicardias supraventriculares dependentes do nó atrioventricular. Com os avanços no diagnóstico pré-natal, o uso transplacentário da digoxina tem sido explorado com sucesso para tratar a insuficiência cardíaca fetal em gestações com diagnóstico de malformações estruturais. No entanto, sua estreita faixa terapêutica exige monitoramento rigoroso, considerando que sua excreção é predominantemente renal.

4.5.5 Anti-inflamatórios e o fechamento do canal arterial

Desde o isolamento do salicilato na década de 1830, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tornaram-se onipresentes na prática médica mundial. No contexto específico da neonatologia, fármacos como a indometacina têm sido o padrão para o tratamento da persistência do canal arterial (PCA) desde os anos 1970. O ibuprofeno recebeu aprovação para a mesma finalidade em 2006, consolidando-se como uma alternativa eficaz para induzir o fechamento farmacológico desta estrutura em bebês prematuros.

A intervenção precoce com esses agentes está associada à redução de complicações graves, como hemorragias pulmonares e intraventriculares. Todavia, o uso de AINEs tradicionais pode comprometer a perfusão vascular em outros órgãos, o que levou à investigação do acetaminofeno (paracetamol) como uma opção terapêutica. Administrado por via oral ou intravenosa, o acetaminofeno apresenta uma alta taxa de sucesso no fechamento do canal arterial com um perfil de efeitos adversos significativamente menor, sendo recomendado para casos

onde o ibuprofeno é contraindicado ou em situações de falha no tratamento inicial. As principais opções farmacológicas utilizadas para induzir o fechamento do canal arterial, destacando suas indicações e perfis de segurança, são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Comparativo de opções para o fechamento da persistência do canal arterial

| Medicamento | Início do Uso na PCA | Principal Vantagem | Considerações de Segurança |
|----------------------|-----------------------------|---|---|
| Indometacina | Década de 1970 | Eficácia histórica comprovada. | Risco de alteração na perfusão renal. |
| Ibuprofeno | 2006 (Aprovação FDA) | Perfil de segurança estabelecido em prematuros. | Pode afetar a função plaquetária. |
| Acetaminofeno | Recente | Efeitos adversos mínimos e alta taxa de fechamento. | Indicado em contraindicações aos AINEs. |

5. INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E PROCEDIMENTOS INVASIVOS DE ALTA PRECISÃO

A estatística de que uma em cada 120 crianças nasce com algum tipo de anomalia cardíaca reforça a necessidade de uma infraestrutura cirúrgica robusta e especializada. Embora nem todas as malformações sejam fatais, estima-se que 25% desses bebês desenvolvam formas críticas de cardiopatia congênita, exigindo intervenções imediatas para garantir a viabilidade da vida. Atualmente, o sucesso das técnicas operatórias permite que mais de 90% dos pacientes alcancem a vida adulta.

Entre os recursos tecnológicos disponíveis para o suporte de longo prazo, destacam-se os dispositivos implantáveis. O cardioversor/desfibrilador (CDI) é utilizado para monitorar o ritmo cardíaco e intervir com choques elétricos em casos de arritmias malignas. Diferente do marcapasso, que atua de forma constante para manter a frequência cardíaca estável, o desfibrilador permanece em estado de vigilância, agindo apenas quando detecta irregularidades fatais. Esses equipamentos funcionam como um sistema de ressuscitação interna, essencial para pacientes com alto risco de morte súbita.

5.1 Cateterismo cardíaco e dispositivos oclusores

O cateterismo cardíaco passou de uma ferramenta meramente diagnóstica em um método terapêutico de alta eficácia, permitindo correções estruturais sem a necessidade de cirurgias de tórax aberto. O procedimento consiste na inserção de um cateter em vasos sanguíneos periféricos, geralmente localizados na virilha, pescoço ou braços, guiando-o até o coração sob a supervisão de exames de imagem como o ultrassom e o raio-X.

Ferramentas especializadas, como oclusores feitos de malha de arame e poliéster, são posicionadas para selar comunicações anormais entre os septos. Com o passar do tempo, ocorre a integração biológica desses dispositivos, com o crescimento de tecido natural sobre as próteses. Esta técnica é considerada segura e eficaz para a restauração da patência vascular e correção de orifícios septais, utilizando cateteres modernos que dispensam modificações complexas durante o ato médico.

5.2 Terapêutica transcateter da válvula pulmonar

A substituição da válvula pulmonar por via transcateter representa um marco no tratamento de pacientes com estenose ou insuficiência valvar grave. Este método evita o trauma da cirurgia de coração aberto ao utilizar um cateter contendo uma válvula artificial que é adaptada diretamente na artéria pulmonar. A expansão de um balão inflável fixa a prótese no local adequado, restabelecendo o fluxo sanguíneo eficiente entre o ventrículo direito e os pulmões.

O sucesso deste procedimento depende de um planejamento rigoroso e de uma execução técnica precisa. É essencial realizar exames físicos e de imagem detalhados antes da intervenção, que ocorre sob anestesia endotraqueal. Durante o cateterismo, a equipe monitora as pressões intracavitárias e realiza angiografias para garantir o posicionamento milimétrico da válvula. Um critério de segurança indispensável é manter uma distância mínima de 10 mm entre o balão insuflado e a origem da artéria coronária esquerda, evitando compressões arteriais que poderiam causar infartos agudos durante o procedimento. Esta técnica permitiu o tratamento de condições antes consideradas intratáveis, como o tronco arterial complexo.

5.3 Estratégias de ablação por cateter no manejo de arritmias

A ablação por cateter se consolidou como uma intervenção de escolha para pacientes que apresentam distúrbios persistentes do ritmo cardíaco, com destaque para a fibrilação atrial. O objetivo desse procedimento é a eliminação seletiva de focos de tecido miocárdico que atuam como gatilhos ou vias de condução para estímulos elétricos anômalos nos átrios. Ao remover esses tecidos, busca-se restaurar a estabilidade elétrica do coração e prevenir a recorrência de taquiarritmias que podem comprometer a função ventricular de longo prazo.

A técnica fundamenta-se na utilização de energia térmica para criar cicatrizes controladas no miocárdio, as quais perdem a capacidade de conduzir eletricidade.

Esse processo pode ser realizado por meio de calor extremo, utilizando energia de radiofrequência, ou através do resfriamento intenso, conhecido como crioablação. Durante o ato, o paciente permanece sob sedação enquanto o cateter é guiado com precisão milimétrica por meio de sistemas de mapeamento eletroanatômico e imagens de raios-X, garantindo que apenas as áreas patológicas sejam tratadas.

O avanço constante da tecnologia aplicada aos cateteres e aos sistemas de navegação facilitou o diagnóstico precoce e a realização de intervenções cada vez mais seguras em faixas etárias menores. Graças a essa evolução, a sobrevivência de pacientes com cardiopatias complexas e arritmias associadas aumentou drasticamente, permitindo que aproximadamente 90% desses indivíduos atinjam a idade adulta com uma qualidade de vida satisfatória.

5.4 Intervenções na persistência do canal arterial (PCA)

O canal arterial desempenha uma função vital durante a circulação fetal, servindo como uma ponte de comunicação entre a aorta e a artéria pulmonar para desviar o fluxo sanguíneo dos pulmões ainda não funcionais. Em condições normais, essa estrutura deve se fechar fisiologicamente até o segundo dia após o nascimento. Quando esse fechamento não ocorre em um intervalo de 72 horas, estabelece-se o diagnóstico clínico de persistência do canal arterial, uma condição que altera significativamente a dinâmica circulatória do recém-nascido.

A patência desse canal resulta em uma redistribuição do fluxo sanguíneo sistêmico, provocando um aumento indesejado do volume de sangue que retorna aos pulmões e, conseqüentemente, uma sobrecarga de volume no átrio e no ventrículo esquerdo. Essa instabilidade hemodinâmica é particularmente crítica em bebês prematuros ou naqueles com peso inferior a 1000g, nos quais a presença de sintomas exige uma resposta médica ou cirúrgica de urgência para evitar falência cardíaca ou danos pulmonares permanentes.

Atualmente, o fechamento dessa estrutura pode ser realizado de forma minimamente invasiva, guiado predominantemente por ecocardiografia. O uso de dispositivos oclusores, como tampões vasculares ou oclusores de dois discos, permite selar o canal de forma definitiva. Para o sucesso da intervenção, é essencial que o diâmetro do dispositivo seja compatível com a anatomia do ducto, garantindo um posicionamento estável sem obstruir a aorta descendente ou os ramos das artérias pulmonares. Em situações em que a abordagem por cateter não é viável, a técnica cirúrgica convencional, envolvendo uma pequena incisão torácica para a ligadura ou divisão do canal, continua sendo uma alternativa eficaz e segura.

5.5 Reparo da comunicação interatrial (CIA)

Na comunicação interatrial, ocorre uma falha na integridade do septo que separa os dois átrios, permitindo que o sangue oxigenado proveniente do lado esquerdo retorne ao lado direito do coração. Esse fluxo anômalo sobrecarrega a circulação pulmonar e as cavidades direitas, exigindo um planejamento terapêutico que

considere a anatomia específica do defeito. Devido à complexidade inerente ao sistema cardiovascular desses pacientes, a realização do reparo exige precauções padronizadas, incluindo o uso de profilaxia antibiótica, anestesia adequada e anticoagulação com heparina durante o procedimento.

A via de acesso preferencial para o fechamento percutâneo é a veia femoral, que permite a introdução de cateteres e fios até o coração. O uso do ecocardiograma transesofágico é fundamental para avaliar as características das bordas do defeito septal e monitorar o posicionamento do fio guia, que geralmente é ancorado na veia pulmonar superior esquerda. Um ponto crítico da técnica é o dimensionamento dinâmico por meio de balão, uma vez que os defeitos septais raramente são simétricos e podem apresentar elasticidade, o que influencia a escolha do tamanho do dispositivo ocluser.

Embora a oclusão por cateter seja a primeira escolha para muitos casos, a cirurgia de reparo direto permanece indicada para defeitos muito extensos ou com bordas insuficientes. Nesses casos, o cirurgião pode optar pelo fechamento primário com pontos ou pela aplicação de um remendo de material biológico ou sintético para recobrir a abertura, restaurando a separação completa das câmaras atriais.

5.6 Septostomia atrial por balão e o procedimento de Rashkind

O procedimento de Rashkind, ou septostomia atrial por balão, é uma intervenção paliativa vital para recém-nascidos com determinadas cardiopatias complexas, como a transposição de grandes vasos, onde a mistura de sangue entre os átrios é insuficiente para manter a oxigenação sistêmica. A técnica consiste em posicionar um cateter com um balão na ponta dentro do átrio esquerdo; após ser inflado, o balão é puxado vigorosamente em direção ao átrio direito, criando ou ampliando um orifício no septo atrial.

Esta abertura permite que o sangue rico em oxigênio alcance a circulação sistêmica, estabilizando o bebê até que uma cirurgia corretiva definitiva possa ser realizada. Em condições como a síndrome do coração esquerdo hipoplásico, onde o septo atrial pode ser excessivamente espesso e resistente à ruptura simples, técnicas avançadas podem ser empregadas. Nesses casos, utiliza-se uma agulha de punção transeptal ou um fio de radiofrequência para perfurar o septo antes da passagem e inflação do balão, garantindo o fluxo sanguíneo necessário para a sobrevivência neonatal. Na Tabela 6 são encontradas as diferenças entre as abordagens cirúrgicas e percutâneas.

Tabela 6 – Comparativo de abordagens intervencionistas em defeitos septais e ductais

| Patologia | Abordagem Percutânea (Cateter) | Abordagem Cirúrgica Tradicional | Indicação de Preferência |
|------------------|---|---|---|
| PCA | Oclusão por tampão ou molas vasculares. | Ligadura ou divisão via toracotomia. | Primeira escolha em bebês estáveis. |
| CIA | Prótese oclusora de duplo disco. | Sutura direta ou uso de remendo (patch). | Depende da localização e bordas do defeito. |
| Rashkind | Septostomia por balão transeptal. | Raramente cirúrgica em caráter de urgência. | Emergência neonatal para oxigenação. |

5.5 Implante de stent na via de saída do ventrículo direito

A reconstrução cirúrgica da artéria pulmonar, especialmente em casos de intervenções repetidas, impõe desafios técnicos significativos à equipe médica. Embora abordagens como a angioplastia com retalho de sobrevivência ou o implante percutâneo isolado possam ser empregados, a opção pelo stent intraoperatório híbrido tem demonstrado alta eficácia clínica. A maioria desses procedimentos é conduzida sob circulação extracorpórea hipotérmica, visando a proteção orgânica durante a manipulação vascular.

O planejamento rigoroso precede o ato cirúrgico, utilizando angiografia por tomografia computadorizada ou métodos convencionais para determinar com exaustividade as dimensões da estenose, o comprimento do segmento afetado e o tamanho adequado do stent e do balão de entrega. Durante a execução, o óstio e a bifurcação distal da artéria funcionam como pontos de referência fundamentais para garantir o posicionamento preciso da prótese e a desobstrução completa do fluxo.

5.7 Estratégias no manejo da coarctação da aorta

A coarctação da aorta é caracterizada pelo estreitamento patológico da luz aórtica, ocorrendo com maior frequência na zona de inserção do canal arterial, logo após a origem da artéria subclávia esquerda. Para a correção desse defeito, a abordagem transfemoral retrógrada é frequentemente selecionada, exigindo atenção minuciosa para preservar a integridade da artéria femoral durante o procedimento de reparo. Esta técnica visa a colocação de um stent que assegure um diâmetro vascular adequado para a perfusão sistêmica.

Além da intervenção por cateterismo, o arsenal cirúrgico dispõe de técnicas clássicas e eficazes. O retalho subclávio envolve uma incisão na área estreitada para expandir o vaso, enquanto a anastomose término-terminal — técnica recorrente em crianças maiores — consiste na remoção da seção estenosada seguida pela sutura direta das extremidades sadias. Em casos complexos, o uso de tubos protéticos para conectar as seções normais da aorta permite contornar a área afetada, restabelecendo a continuidade do fluxo sanguíneo.

5.9 Abordagem multidisciplinar na atresia tricúspide

A atresia tricúspide manifesta-se quando a válvula situada entre o átrio e o ventrículo direito encontra-se ausente, deformada ou excessivamente estreita, impedindo o fluxo direto de sangue para os pulmões. Esta condição resulta em cianose acentuada logo após o nascimento, uma vez que o sangue não consegue ser oxigenado de maneira satisfatória. O manejo inicial imediato envolve a administração de prostaglandinas para manter o canal arterial pérvio, garantindo uma fonte temporária de fluxo pulmonar até que a estabilização clínica permita a intervenção definitiva.

O objetivo cirúrgico final é reestruturar a circulação para que o sangue alcance os pulmões de forma livre e eficiente. Isso pode ser alcançado por meio do reparo ou substituição da válvula tricúspide deformada, ou ainda pela inserção de dispositivos que criem novos caminhos para a oxigenação sanguínea.

5.10 Procedimentos de alta complexidade na hipoplasia do coração esquerdo

A síndrome da hipoplasia do coração esquerdo representa uma das formas mais graves e potencialmente fatais de cardiopatia congênita, decorrente do desenvolvimento insuficiente das estruturas do lado esquerdo do coração. Sem intervenção imediata, a condição evolui rapidamente para o óbito neonatal. O tratamento cirúrgico é altamente complexo e visa redirecionar o fluxo sanguíneo para que a circulação sistêmica e a pulmonar operem em equilíbrio.

Dentre as técnicas empregadas, destaca-se a operação de Fontan, indicada geralmente para bebês entre quatro e seis meses de idade. Este procedimento busca redirecionar o sangue venoso proveniente da parte inferior do corpo diretamente para os pulmões, otimizando a oxigenação sem sobrecarregar o ventrículo único funcional.

5.11 Intervenção na estenose aórtica e valvoplastia

A estenose aórtica estabelece-se através do estreitamento da válvula homônima, dificultando a ejeção de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta e para o restante do organismo. O reparo exige a observância de todas as precauções padrão de cateterismo e, em pacientes fora do período neonatal, pode ser conduzido sob sedação consciente.

A técnica de escolha envolve a abordagem transfemoral retrógrada, facilitada pelo acesso simplificado aos vasos femorais. Um detalhe técnico crucial reside no

dimensionamento do balão, que deve corresponder a 80% ou 90% do tamanho do anel valvar. Este rigor visa maximizar a abertura da válvula e reduzir o gradiente de pressão, minimizando simultaneamente o risco de induzir regurgitação aórtica iatrogênica. A tabela 7 concentra as principais intervenções e o objetivo de cada abordagem técnica no cenário das cardiopatias congênicas críticas.

Tabela 7 – Resumo de técnicas cirúrgicas e objetivos terapêuticos

| Condição Clínica | Técnica Principal | Objetivo Hemodinâmico |
|---------------------------------------|--|--|
| Coarctação da Aorta | Stent ou Anastomose término-terminal | Eliminar obstrução na aorta descendente. |
| Atresia Tricúspide | Reparo valvar ou Shunts sistêmico-pulmonares | Garantir fluxo sanguíneo para oxigenação pulmonar. |
| Hipoplasia do Coração Esquerdo | Procedimento de Fontan | Redirecionar sangue venoso para os pulmões. |
| Estenose Aórtica | Valvoplastia por balão | Reduzir gradiente de pressão no ventrículo esquerdo. |

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O manejo das doenças cardíacas congênicas atravessa uma fase de amadurecimento técnico, impulsionado pela convergência entre a biologia molecular e o refinamento das intervenções invasivas. A evidência acumulada demonstra que a etiologia dessas malformações é multifatorial, exigindo que o diagnóstico genético, capaz de detectar alterações em aproximadamente 40% dos pacientes, seja integrado de forma rotineira à prática clínica para orientar tanto o prognóstico quanto o aconselhamento reprodutivo das famílias.

A evolução da terapia medicamentosa, que transita de uma aplicação empírica baseada no tratamento de adultos para protocolos pediátricos específicos, revela-se fundamental para estabilizar a hemodinâmica e melhorar a qualidade de vida a longo prazo. O uso de betabloqueadores, moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e novos agentes vasodilatadores permite reduzir a mortalidade e mitigar os efeitos do remodelamento miocárdico adverso. Paralelamente, o avanço do cateterismo intervencionista e dos procedimentos híbridos tem permitido correções estruturais definitivas com menor morbidade, garantindo que a grande maioria das crianças acometidas alcance a maturidade.

O futuro do cuidado cardiovascular pediátrico, portanto, reside na personalização do tratamento, onde a identificação precoce de mecanismos etiológicos e a inovação tecnológica na via de saída do ventrículo direito ou na septação cardíaca possibilitarão intervenções cada vez mais seguras. A consolidação de programas especializados e a integração da equipe multidisciplinar são os fundamentos necessários para enfrentar a complexidade dessas anomalias, assegurando que os avanços na ciência molecular se traduzam efetivamente em benefícios clínicos tangíveis para os pacientes e seus familiares.

REFERÊNCIAS

1. Miranovic V. The incidence of congenital heart disease: previous findings and perspectives. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(3-4):243–248.
2. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):50–60.
3. Rohit M, Shrivastava S. Acyanotic and cyanotic congenital heart diseases. *Indian J Pediatr.* 2018;85(6):454–460.
4. Ratti C, Veronesi B, Grassi L, Bompani B. Congenital heart diseases in clinical practice. *Recenti Progressi Med.* 2012;103(5):213–217.
5. Garcia RU, Peddy SB. Heart disease in children. *Primary Care.* 2018;45(1):143–154.
6. Ilardi D, Ono KE, McCartney R, Book W, Stringer AY. Neurocognitive functioning in adults with congenital heart disease. *Congenital Heart Dis.* 2017;12(2):166–173.
7. Almesned S, Al-Akhfash A, Mesned AA. Social impact on families of children with complex congenital heart disease. *Ann Saudi Med.* 2013;33(2):140–143.
8. McLaughlin ES, Schlosser BA, Border WL. Fetal diagnostics and fetal intervention. *Clin Perinatol.* 2016;43(1):23–38.
9. Polito A, Piga S, Cogo PE, Corchia C, Carnielli V, Da Fre M et al. Increased morbidity and mortality in very preterm/VLBW infants with congenital heart disease. *Intensive Care Med.* 2013;39(6):1104–1112.
10. Ades AM, Dominguez TE, Nicolson SC, Gaynor JW, Spray TL, Wernovsky G et al. Morbidity and mortality after surgery for congenital cardiac disease in the infant born with low weight. *Cardiol Young.* 2010;20(1):8–17.
11. Calcagni G, Unolt M, Digilio MC, Baban A, Versacci P, Tartaglia M et al. Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(9):861–870.
12. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL et al. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(21):e653–e711.

13. Chen LT, Yang TB, Wang TT, Zheng Z, Zhao LJ, Ye ZW et al. Association of single nucleotide polymorphisms of transcription factors with congenital heart diseases in the Chinese population: a meta analysis. *The Chinese Journal of Contemporary Pediatrics (CJCP)*. 2018;20(6):490–496.
14. Su W, Zhu P, Wang R, Wu Q, Wang M, Zhang X et al. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clin Genet*. 2017;91(3):349–354.
15. McBride KL, Riley MF, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Towbin JA, Belmont JW et al. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet*. 2008;17(18):2886–2893.
16. Safari-Arababadi A, Behjati-Ardakani M, Kalantar SM, Jaafarinia M. Silencing mutations in JAG1 gene may play crucial roles in the pathogenesis of tetralogy of Fallot. *Cell Mol Biol*. 2018;64(4):103–107.
17. Behiry EG, Al-Azzouny MA, Sabry D, Behairy OG, Salem NE. Association of NKX2-5, GATA4, and TBX5 polymorphisms with congenital heart disease in Egyptian children. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(5):e612.
18. Andersen TA, Troelsen Kde L, Larsen LA. Of mice and men: molecular genetics of congenital heart disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(8):1327–1352.
19. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Ishihara K, Oda M et al. Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic congenital heart defects. *Circ J*. 2012;76(7):1703–1711.
20. Zakariyah AF, Rajgara RF, Veinot JP, Skerjanc IS, Burgon PG. Congenital heart defect causing mutation in Nkx2.5 displays in vivo functional deficit. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;105:89–98.
21. Beghetti M, Tissot C. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(4):421–428.
22. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J*. 2004;24(3):371–374.
23. Sylva M, van den Hoff MJ, Moorman AF. Development of the human heart. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164a(6):1347–1371.
24. Schleich JM, Abdulla T, Summers R, Houyel L. An overview of cardiac morphogenesis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(11):612–623.
25. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin*. 2008;4(3):235–245.
26. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2015;42(2):373–393.
27. Nicoll R. Environmental contaminants and congenital heart defects: a re-evaluation of the evidence. *Int J Environ Res Pub Health*. 2018;15(10):2096.

28. Liu Q, Van Bortle K, Zhang Y, Zhao MT, Zhang JZ, Geller BS et al. Disruption of mesoderm formation during cardiac differentiation due to developmental exposure to 13-cis-retinoic acid. *Sci Rep.* 2018;8(1):12960.
29. Cohen ED, Tian Y, Morrisey EE. Wnt signaling: an essential regulator of cardiovascular differentiation, morphogenesis and progenitor self-renewal. *Development.* 2008;135(5):789–798.
30. Huang JB, Liu YL, Sun PW, Lv XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19(5):e183–e193.
31. Hoffmann AD, Yang XH, Burnicka-Turek O, Bosman JD, Ren X, Steimle JD et al. Foxf genes integrate tbx5 and hedgehog pathways in the second heart field for cardiac septation. *PLoS Genet.* 2014;10(10):e1004604.

32. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2015;42:373–393.
33. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:1147–1157.
34. de Soysa TY, Ranade SS, Okawa S, et al. Single-cell analysis of cardiogenesis reveals basis for organ-level developmental defects. *Nature.* 2019;572:120–124.
35. Mlynarski EE, Xie M, Taylor D, et al. Rare copy number variants and congenital heart defects in the 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Genet.* 2016;135:273–285.
36. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362:239–252.
37. Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, et al. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169:239–250.
38. Guida V, Ferese R, Rocchetti M, et al. A variant in the carboxyl-terminus of connexin 40 alters GAP junctions and increases risk for tetralogy of Fallot. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:69–75.
39. Wat MJ, Shchelochkov OA, Holder AM, et al. Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet.* 2009;149A:1661-1677.
40. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013;112:707–720.
41. Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science.* 2006;313:1922–1927.
42. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science.* 1998;281:108–111.
43. Stallmeyer B, Fenge H, Nowak-Göttl U, et al. Mutational spectrum in the cardiac transcription factor gene NKX2.5 (CSX) associated with congenital heart disease. *Clin Genet.* 2010;78:533–540.

44. Srivastava D. Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:199–213.
45. Chowdhury R, Ashraf H, Melanson M, et al. Mouse Model of Human Congenital Heart Disease: Progressive Atrioventricular Block Induced by a Heterozygous Nkx2-5 Homeodomain Missense Mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:1255–1264.
46. Garg V, Kathiriya IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature.* 2003;424:443–447.
47. Tomita-Mitchell A, Maslen CL, Morris CD, et al. GATA4 sequence variants in patients with congenital heart disease. *J Med Genet.* 2007;44:779–783.
48. Rajagopal SK, Ma Q, Obler D, et al. Spectrum of heart disease associated with murine and human GATA4 mutation. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43:677–685.
49. Kassab K, Hariri H, Gharibeh L, et al. GATA5 mutation homozygosity linked to a double outlet right ventricle phenotype in a Lebanese patient. *Mol Genet Genomic Med.* 2015;4:160–171.
50. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, et al. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:13933–13938.

51. Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, et al. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr Res.* 2010;68:281–285.
52. Gharibeh L, Komati H, Bossé Y, et al. GATA6 Regulates Aortic Valve Remodeling, and Its Haploinsufficiency Leads to Right-Left Type Bicuspid Aortic Valve. *Circulation.* 2018;138:1025–1038.
53. Sharma A, Wasson LK, Willcox JA, et al. GATA6 mutations in hiPSCs inform mechanisms for maldevelopment of the heart, pancreas, and diaphragm. *Elife.* 2020;9:53278.
54. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human TBX5 corrected cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet.* 1997;15:30–35.
55. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature.* 2001;410:97–101.
56. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003;362:1366–1373.
57. Smemo S, Campos LC, Moskowitz IP, et al. Regulatory variation in a TBX5 enhancer leads to isolated congenital heart disease. *Hum Mol Genet.* 2012;21:3255–3263.
58. Huang RT, Wang J, Xue S, et al. TBX20 loss-of-function mutation responsible for familial tetralogy of Fallot or sporadic persistent truncus arteriosus. *Int J Med Sci.* 2017;14:323–332.

59. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437:270–274.
60. Kerstjens-Frederikse WS, van de Laar IM, Vos YJ, et al. Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families. *Genet Med*. 2016;18:914–923.
61. Roessler E, Ouspenskaia MV, Karkera JD, et al. Reduced NODAL signaling strength via mutation of several pathway members including FOXH1 is linked to human heart defects and holoprosencephaly. *Am J Hum Genet*. 2008;83:18–29.
62. Karkera JD, Lee JS, Roessler E, et al. Loss-of-function mutations in growth differentiation factor-1 (GDF1) are associated with congenital heart defects in humans. *Am J Hum Genet*. 2007;81:987–994.
63. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J*. 2007;28:1953–1961.
64. Postma AV, van Engelen K, van de Meerakker J, et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:43–50.
65. 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;38:343–349.
66. Metcalfe K, Rucka AK, Smoot L, et al. Elastin: mutational spectrum in supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet*. 2000;8:955–963.
67. Micale L, Turturo MG, Fusco C, et al. Identification and characterization of seven novel mutations of elastin gene in a cohort of patients affected by supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:317–323.
68. Lage K, Greenway SC, Rosenfeld JA, et al. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109:14035–14040.
69. Basu M, Zhu JY, LaHaye S, et al. Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease. *JCI Insight*. 2017;2:95085.
70. Basu M, Garg V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. *Birth Defects Res*. 2018;110:1504–1516.
71. Bertaud S, Lloyd DFA, Laddie J, Razavi R. The importance of early involvement of paediatric palliative care for patients with severe congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2017;102:984–987.
72. Ahmed H, VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11:323–335.
73. Gallego P, Oliver JM. Medical therapy for heart failure in adult congenital heart disease: Does it work? *Heart*. 2020;106:154–162.
74. Yutzey KE. Cytokinesis, beta-blockers, and congenital heart disease. *N Engl J Med*. 2020;382:291–293.

75. Ramakrishnan S, Ghatai N, Ahuja R, Bhatt K, Sati H, Saxena A, Kothari S. Efficacy and safety of propranolol in infants with heart failure due to moderate-to-large ventricular septal defect (VSD-PHF study)—A prospective randomized trial. *Ann Pediatr Cardiol.* 2021;14:331–340.
76. Towbin JA. Preface: heart failure in children. *Heart Fail Clin.* 2010;6:xvii–xviii.
77. Srinivasan A. Propranolol: A 50-year historical perspective. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22: 21.
78. Hyman DA, Siebert VR, Birnbaum GD, Alam M, Birnbaum Y. A Modern history RAAS inhibition and beta blockade for heart failure to underscore the non-equivalency of ACEIs and ARBs. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34:215–221.
79. Mittal K. Pediatric heart failure. *J Pediatr Crit Care.* 2020;7:147–151.
80. Price JF. Congestive heart failure in children. *Pediatr Rev.* 2019;40:60–70.
81. Jayaprasad N. Heart failure in children. *Hear Views.* 2016;17:92–99.
82. Siddiq N, Shatat IF. Antihypertensive agents: A long way to safe drug prescribing in children. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:2049–2065.
83. Utamayasa A, Rahman MA, Ontoseno T. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin receptor blocker (ARB) for heart failure treatment in congenital heart diseases with left-to-right shunt. *Indones Biomed J.* 2020;12:62–68.
84. Friedberg MK, Reddy S. Right ventricular failure in congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:604–610.
85. Price JF, Younan S, Cabrera AG, Denfield SW, Tunuguntla HARI, Choudhry, S, et al. Diuretic responsiveness and its prognostic significance in children with heart failure. *J Card Fail.* 2019;25: 941–947.
86. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children part II: Diagnosis, treatment, and future directions. *Circ Hear Fail.* 2009;2:490–498.
87. Rapoport RM, Soleimani M. Mechanism of thiazide diuretic arterial pressure reduction: the search continues. *Front Pharmacol.* 2019;10:1–23.
88. Algarni A, Almutairi W, Al Qurashi A, Alshehrani E, Almrzouqi W, Alhazmi H. Uses of diuretics in heart failure: A brief review. *Int J Med Dev Ctries.* 2020;4:509–512.
89. Mahle WT, Wang A, Quyyumi AA, McConnell ME, Book WM. Impact of spironolactone on endothelial function in patients with single ventricle heart. *Congenit Heart Dis.* 2009;4:12–16.
90. Wilson C, Lee MD, McCarron JG. Acetylcholine released by endothelial cells facilitates flow-mediated dilatation. *J Physiol.* 2016;594:7267–7307.
91. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:1–8.
92. Durongpisitkul K, Chungsomprasong P, Vijarnsorn C, Chanthong P, Kanjanauthai S, Soongswang J. Improved low-risk criteria scores for combination therapy of

sildenafil and generic bosentan in patients with congenital heart disease with severe pulmonary hypertension: A prospective open label study. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2021;10.

93. Andersson KE. PDE5 inhibitors – pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *Br J Pharmacol.* 2018;175:2554–2565.

94. Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan US. Sildenafil use in children with pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2019;205:29–34.

95. Vari D, Xiao W, Behere S, Spurrier E, Tsuda T, Baffa JM. Low-dose prostaglandin E1 is safe and effective for critical congenital heart disease: Is it time to revisit the dosing guidelines? *Cardiol Young.* 2021;31:63–70.

96. Shivananda S, Kirsh J, Whyte HE, Muthalally K, McNamara PJ. Accuracy of clinical diagnosis and decision to commence intravenous prostaglandin E1 in neonates presenting with hypoxemia in a transport setting. *J Crit Care.* 2010;25:e1–174..

97. Varela DL, Teleb M, El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: A systematic review. *Open Heart.* 2018;5:e000744.

98. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015;101:1792–1799.

99. Zhao R, Jiang Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz.* 2019;44:637–643.

100. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context: Neprilysin: function, inhibition, and biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:639–653.

101. Fala L. Entresto (sacubitril/valsartan): First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor FDA approved for patients with heart failure. *Am Heal Drug Benefits.* 2015;8:330.

102. Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020;300:137–140.

103. Jones B, Burnand C. Antiarrhythmic drugs. *Anaesth Intensive Care Med.* 2021;22:319–323.

104. Contractor T, Levin V, Mandapati R. Drug therapy in adult congenital heart disease. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9:295–309.

105. Wasmer K, Eckardt L. Management of supraventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart.* 2016;102:1614–1619.

106. Moe TG, Abrich VA, Rhee EK. Atrial fibrillation in patients with congenital heart disease. *J Atr Fibrillation.* 2017;10:1–8.

107. Wasmer K, Eckardt L, Baumgartner H, Köbe J. Therapy of supraventricular and ventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease—Narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:550–562.
108. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, Aziz PF, Blom NA, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: A position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congeni. *Europace.* 2018;20:1719–1720.
109. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: pharmacology and toxicology—A review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020;79:1–6.
110. Gulack BC, Laughon MM, Clark RH, Sankar MN, Hornik CP, Brian Smith P. Comparative effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev.* 2015;91:725–729.
111. Vaidya R, Wilson D, Paris Y, Madore L, Singh R. Use of acetaminophen for patent ductus arteriosus treatment: A single center experience. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33:2723–2729.
112. Thakkar A, Fuentes-Rojas S, Karanja E, Ebunlomo E, Millette A, et al. Building an adult congenital heart program: Critical components and important allies. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20:134.
113. Guerra F, Palmisano P, DellEra G, Ziacchi M, Ammendola E, et al. Implantable cardioverter-defibrillator programming and electrical storm: Results of the OBSERVational registry on long-term outcome of ICD patients (OBSERVO-ICD). *Heart Rhythm.* 2016;13:1987–1992.
114. Latson LA, Qureshi AM. Techniques for transcatheter recanalization of completely occluded vessels and pathways in patients with congenital heart disease. *Ann Pediatr Cardiol.* 2010;3:140–146.
115. Qureshi AM, Hill JA, Prieto LR, Arruda J, Morrison S, et al. Transcatheter recanalization of totally occluded proximal pulmonary arteries and major systemic veins in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2013;111:412–417.
116. Ghawi H, Kenny D, Hijazi ZM. Transcatheter pulmonary valve replacement. *Cardiol Ther.* 2012;1:5.
117. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital heart disease: causes, diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72:857–860.
118. McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Cheatham JP, Lock JE, Vincent JA. Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial. *Circulation.* 2010;122(5):507–516.
119. Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1419–427.

120. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. *Neoreviews*. 2018;19:e394–e402.
121. Freud LR, Tworetzky W. Fetal interventions for congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:156–162.
122. Chakraborty B, Hagler D, Burkhart HM, Dearani JA. Intraoperative hybrid left pulmonary artery stenting. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013;6(1):43–45.
123. Behjati-Ardakani M, Golshan M, Akhavan-Karbasi S, Hosseini SM, Behjati-Ardakani MA, Sarebanhassanabadi M. The clinical course of patients with atrial septal defects. *Iran J Pediatr*. 2016;26(4):e4649.
124. Faraoni D, Zurakowski D, Vo D, Goobie SM, Yuki K, Brown ML, DiNardo JA. Post-operative outcomes in children with and without congenital heart disease undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):793–801.
125. Gopalakrishnan A, Sasidharan B, Krishnamoorthy KM. Balloon atrial septostomy in congenital heart disease. *Circ J*. 2016;80(4):1050.
126. Brun H, Bugge RAB, Suther LKR, Birkeland S, Kumar R, Pelanis E, Elle OJ. Mixed reality holograms for heart surgery planning: first user experience in congenital heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(8):883–888.
127. DiLorenzo MP, Santo A, Rome JJ, Zhang H, Faerber JA, Mercer-Rosa L, Hopper RK. Pulmonary vein stenosis: outcomes in children with congenital heart disease and prematurity. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;31(2):266–273.